

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Comparación del efecto de propofol o sevoflurano sobre la lesión
histológica, respuesta inflamatoria y hemodinámica hepática
en un modelo porcino de "Small for flow Syndrome"**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan Laso Pérez

Directores

María Cruz García Martín
Luis Enrique Olmedilla Arnal
José Manuel Asencio Pascual

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Investigación Biomédica

Departamento de Bioquímica



Comparación del efecto de propofol o sevoflurano sobre la lesión histológica, respuesta inflamatoria y hemodinámica hepática en un modelo porcino de “Small for flow Syndrome”

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

Juan Laso Pérez

Bajo la dirección de los doctores

M. Cruz García Martín
Luis Enrique Olmedilla Arnal
José Manuel Asencio Pascual

Madrid, 2019



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. _____,
estudiante en el Programa de Doctorado _____,
de la Facultad de _____ de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

Comparación del efecto de propofol o sevoflurano sobre la lesión histológica, respuesta inflamatoria
y hemodinámica hepática en un modelo porcino de "Small for flow Syndrome"

y dirigida por: _____

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a ____ de _____ de 20__

Fdo.: _____
Juan Laso Pérez

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Antes de comenzar me gustaría agradecer a todas aquellas personas que de una manera o de otra han contribuido en este proyecto y han apoyado de manera incondicional.

En primer lugar, a mi tutora la doctora Cruz García, profesora del departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense de Madrid por su disponibilidad para resolver dudas y problemas durante este trabajo.

Al doctor Luis Olmedilla, Médico Adjunto de Anestesiología y Reanimación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, mi mentor y director. Sin él, todo este trabajo hubiera sido imposible. Gracias por combatir mis momentos más negativos con optimismo y positividad y enseñarme qué es la investigación.

Al doctor José Manuel Asencio, Médico Adjunto de Cirugía General del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y también mi director. Su entusiasmo y su capacidad de ir más allá han hecho posible que nos encontremos hoy aquí.

Al departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad Complutense de Madrid por facilitarme las cosas y colaborar conmigo en el laboratorio.

Al departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y en especial a la Médico Adjunto Emma Sola: gracias por haber estado disponible hasta el final.

A todo el personal de la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón que nos abrieron las puertas e hicieron posible estos experimentos.

A Don José María Bellón Cano responsable de la Unidad de Apoyo a Diseños de Proyectos y Análisis Estadístico del IISGM por su inestimable ayuda en la elaboración del análisis estadístico.

A mis compañeras y amigas, Miriam y Cristina, con las que inicié la cirugía experimental: gracias por el apoyo incondicional. Sois las mejores compañeras que se podían tener para empezar esta aventura.

A mis amigos que me han escuchado, apoyado o simplemente estado ahí, durante este ciclo. Sois muchos y es difícil nombraros a todos pero vuestra presencia ha sido fundamental durante este trabajo.

A mi familia por ser un un pilar y un modelo a seguir. Gracias a mis padres y a mis hermanos, gran parte de lo que soy os lo debo a vosotros.

Por último, quiero dar las gracias a mi mejor amiga Elisabete Alzola siempre pendiente, sin importar cuantos kilómetros haya de distancia o qué hora de la noche sea; y al amor de mi vida Emiliano Sangil, he aprendido mucho de ti, de cómo ver la vida, y durante estos tres años te has convertido en mi pilar y mi motor. Gracias.

*“Por la ciencia,
como por el arte,
se va al mismo sitio:
a la verdad”.*

Gregorio Marañón

*A mi familia,
Por ser mi referencia.
A mi amor,
por hacer mi mundo más grande.*

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- ALPPS: Ligadura portal y transección parenquimatosa
- ALT: Alanina aminotransferasa
- APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activada
- AST: Aspartato aminotransferasa
- ASC: Área de superficie corporal
- ATP: Adenosín trifosfato
- Bak: Proteína proapoptótica asociada a Bcl-2
- Bax: Proteína X asociada a Bcl-2
- Bcl-2: Proteína derivada del proto-oncogén Bcl-2
- Bcl-xL: Proteína antiapoptótica asociada a Bcl-2
- CAM: Concentración alveolar mínima
- CD: Célula dendrítica
- CES: Célula endotelial sinusoidal
- CK: Célula de Kupffer
- DAMP: Patrones moleculares asociados a peligro
- DhaO₂: Aporte de oxígeno de la arteria hepática
- DpvO₂: Aporte de oxígeno de la vena porta
- EDTA: Etilendiaminotetraacético
- EGF: Factor de crecimiento epidérmico
- eNOS: NOS endotelial
- FAH: Flujo de la arteria hepática
- FC: Frecuencia cardíaca
- FHT: Flujo hepático total
- FHPH: Fracaso hepático post-hepatectomía
- FVP: Flujo de la vena porta
- GABA: Ácido γ-amino butírico
- GEDVI: Global end diastolic volume index (índice volumen global diastólico final)
- GSK-3β: Glycogen synthase kinase 3β
- H-E: Hematoxilina eosina
- HABR: Hepatic arterial buffer response
- Hb: Hemoglobina
- hDO₂: Aporte de oxígeno hepático total
- HGF: Factor de crecimiento hepatocitario
- HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón
- HIF-1α: Factor inducible de hipoxia 1α
- HO-1: Hemo-oxigenasa 1
- IC: Índice cardíaco
- ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1

- ICG: Verde de indocianina
- ICG-PDR: Velocidad de desaparición de plasma de ICG
- IL-1: Interleucina 1
- IL-1 β : Interleucina-1 β
- IL-1Ra: Receptor antagonista de IL-1
- IL-2: Interleucina 2
- IL-4: Interleucina 4
- IL-6: Interleucina 6
- IL-8: Interleucina 8
- IL-10: Interleucina 10
- IL-12: Interleucina 12
- INF- γ : Interferón γ
- iNOS: NOS inducible
- INR: International Normalization Ratio
- JNK: c-Jun N-terminal Kinasa
- LIR: Lesión por isquemia reperfusión
- LLD: Lóbulo lateral derecho
- LLI: Lóbulo lateral izquierdo
- LMD: Lóbulo medial derecho
- LMI: Lóbulo medial izquierdo
- LPS: Lipopolisacáridos
- MAPK: Proteína kinasa activada por mitógeno
- MCP: Proteína quimiotáctica de monocitos
- MDA: malondialdehído
- MELD: Model for end stage liver disease
- MIP-2: Proteína inflamatoria de macrófagos-2
- MMP: Metaloproteasa
- NF-kB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- NK: Natural killer
- NKT: Natural killer células T
- NO: Óxido nítrico
- NOS: Óxido nítrico sintetasa
- PaCO₂: Presión parcial arterial de dióxido de carbono
- PaO₂: Presión parcial arterial de oxígeno
- PAD: Presión arterial diastólica
- PAM: Presión arterial media
- PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos
- PAS: Presión arterial sistólica
- PEEP: Presión positiva al final de la expiración
- PIC: Presión intracraneal
- PP: Presión portal

- PpvO₂: Presión portal de vena portal de oxígeno
- PRR: Receptores de reconocimiento de patrones
- PVC: Presión venosa central
- PVE: Embolización portal
- ROS: Radicales libres de oxígeno
- SaO₂: Saturación de oxígeno arterial
- SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica
- SFFS: Small for flow syndrome
- SFSF: Small for size and flow syndrome
- SFSS: Small for size syndrome
- SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- SpvO₂: Saturación de oxígeno de la vena porta
- STAT-3: Transductor de señal y activador de la transcripción 3
- t_{Basal}: Momento Basal
- t_{H1}: Momento Post-resección
- t_{H24}: Momento 24 horas
- TC: Tomografía computerizada
- TGF- α y - β : Factor de crecimiento tumoral- α y - β
- Th1: T helper 1
- Th2: T helper 2
- TLR: Receptores toll-like
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral α
- TP: Tiempo de protrombina
- UMCE: Unidad de Medicina y Cirugía Experimental
- uPA: Uroquinasa
- VCAM-1: Molécula de adhesión vascular 1
- VCI: Vena cava inferior

ÍNDICE

1. RESUMEN/ SUMMARY	9
RESUMEN	10
SUMMARY	17
2. INTRODUCCIÓN.....	25
2.1. GENERALIDADES.....	26
2.1.1. EL HÍGADO	26
2.1.1.1. Anatomía macroscópica hepática: circulación, innervación, y anatomía morfológica y funcional	26
2.1.1.2. Anatomía microscópica: microcirculación hepática	29
2.1.1.3. Anatomía del hígado porcino	32
2.1.1.4. Fisiología de la microcirculación hepática	33
2.1.2. RESPUESTA INFLAMATORIA.....	35
2.2. FRACASO HEPÁTICO POST-HEPATECTOMÍA (FHPH) Y SÍNDROME DEL HIGADO PEQUEÑO PARA SU TAMAÑO (SFSS).....	38
2.2.1. TAMAÑO DEL REMANENTE HEPÁTICO	41
2.2.2. FLUJO PORTAL Y PRESIÓN PORTAL	42
2.2.3. OTROS FACTORES.....	44
2.2.4. DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DEL FHPH	45
2.2.5. SMALL FOR FLOW SYNDROME (SFSS)	47
2.2.6. LESIÓN HISTOLÓGICA Y RESPUESTA INFLAMATORIA.....	48
2.2.6.1. Respuesta inflamatoria post-hepatectomía	50
2.2.6.2. Hepatostat	52
2.2.6.3. Lesión por isquemia-reperfusión	53
2.2.6.4. Regeneración	54
2.2.6.5. Resumen	56
2.3. TRATAMIENTO Y MODULACIÓN DEL FHPH	57
2.3.1. ANESTESIA: PROPOFOL Y SEVOFLURANO	58
2.3.1.1. Propofol	59
2.3.1.2. Anestésicos inhalatorios: el sevoflurano	69
2.3.1.3. Propofol vs sevoflurano: hemodinámica esplácnica y hepática	78
2.3.1.4. Propofol vs sevoflurano: respuesta inflamatoria en cirugía no hepática	79
2.3.1.5. Propofol y sevoflurano en cirugía hepática: daño hepático y respuesta inflamatoria	82
3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	87
4. OBJETIVOS	91
5. MATERIAL Y MÉTODOS	93
5.1. RESUMEN DEL EXPERIMENTO.....	94
5.2. MATERIAL BIOLÓGICO: ANIMALES.....	95
5.3. INSTALACIONES	95
5.4. DISEÑO EXPERIMENTAL	96
5.5. PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	96
5.6. PROTOCOLO DE REGISTRO DE VARIABLES Y DE TOMA DE MUESTRAS	101
5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	111
6. RESULTADOS	113
6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO	114
6.2. ESTUDIO DEL DAÑO HISTOLÓGICO.....	115
6.3. ESTUDIO DE LOS MEDIADORES INFLAMATORIOS Y DE APOPTOSIS EN SUERO Y TEJIDO	117
6.4. PARÁMETROS DE LA HEMODINÁMICA HEPÁTICA Y APOORTE DE OXÍGENO.....	129
6.5. PARÁMETROS DE LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA	132
6.6. MARCADORES DE DAÑO HEPÁTICO Y FUNCIÓN HEPÁTICA	133
7. DISCUSIÓN	135

8. CONCLUSIONES	157
9. BIBLIOGRAFÍA	159
10. ANEXOS.....	185
ANEXO I	186
ANEXO II	192

1.RESUMEN/ SUMMARY

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El fracaso hepático posthepatectomía (FHPH) afecta a entre el 5 y el 15% de los pacientes sometidos a hepatectomía mayor sobre hígado cirrótico y entre el 0,9 y el 5% de aquellos con hígado sano. Actualmente continúa siendo la principal causa de mortalidad tras una hepatectomía. Los factores principales que influyen en su desarrollo son el tamaño pequeño del remanente hepático, los cambios en la hemodinámica hepática y el grado de agresión quirúrgica, que conllevan una lesión traumática sobre el endotelio del sinusoides y alteraciones en la microcirculación, desencadenando una respuesta inflamatoria que puede agravar el cuadro.

Por otro lado, el hígado tiene la capacidad de regenerarse. Tras una hepatectomía superior al 70% de su volumen se inicia la expresión de genes que llevan a los hepatocitos a entrar en el ciclo de reproducción celular. Cuando el remanente es muy pequeño, el órgano se somete a un estado de estrés catabólico porque muchos hepatocitos se encuentran en mitosis y los restantes deben asumir las funciones de biosíntesis, metabolismo, depuración e inmunidad. Además, un estímulo fuerte de regeneración puede impedir que se recomponga la arquitectura tisular normal, pudiendo llevar a los hepatocitos a la necrosis y generándose sustancias citotóxicas, radicales libres, y citoquinas.

La respuesta inflamatoria, el estado hipermetabólico, el posible déficit de oxígeno y la regeneración insuficiente o anárquica conllevan un estado de estrés oxidativo que asocia muerte celular programada (apoptosis). Todo esto debe

modularse para evitar el FHPH, el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) y finalmente la muerte.

El diagnóstico del FHPH se realiza de forma tardía porque se basa en datos analíticos y clínicos lo que implica que la lesión histológica ya está instaurada, complicando el tratamiento. Esto ha llevado a que se formule una nueva definición, el “Small for Flow Syndrome” (SFFS) en el que a través de datos dinámicos (presión portal y flujo portal por 100 g de tejido), se puedan tomar medidas terapéuticas desde el intraoperatorio, al mismo tiempo que se está iniciando la lesión.

Tanto el propofol como el sevoflurano son hipnóticos usados habitualmente de forma segura en cirugía hepática. Ambos han demostrado propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras que pueden atenuar la respuesta inflamatoria, lo cual podría influir en el desarrollo del FHPH. Sin embargo, se han realizado pocos estudios sobre su efecto en esta entidad y sus resultados son contradictorios.

La experimentación en animales con modelos de FHPH es muy útil para el análisis del efecto de diferentes fármacos para intentar atenuar su evolución. Los cerdos resultan ser especialmente adecuados por su anatomía hepática similar a la humana y por tener un tamaño suficiente para poder realizar una monitorización exhaustiva. Además, en nuestro grupo de investigación hemos comprobado que tras una hepatectomía subtotal en estos animales se reproduce la evolución histológica, inflamatoria y hemodinámica del SFFS.

HIPÓTESIS:

La hipótesis de nuestro trabajo es que el empleo de sevoflurano o de propofol como anestésicos puede modular positivamente la evolución precoz de los cerdos sometidos a una hepatectomía subtotal gracias a sus efectos hemodinámicos y moduladores de la inflamación.

OBJETIVOS:

El objetivo primario ha sido comparar el efecto del sevoflurano y el propofol sobre la evolución durante las primeras 24 horas de una hepatectomía subtotal analizando la lesión histológica, la respuesta inflamatoria tanto a nivel local como sistémico y la aparición de marcadores de apoptosis. El objetivo secundario ha sido comparar el efecto de ambos hipnóticos sobre la hemodinámica hepática y sistémica y los marcadores de daño hepático y función hepática.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Hemos realizado un estudio experimental prospectivo aleatorizado en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y en el Laboratorio de Biología Molecular III de la Facultad de Medicina de Universidad Complutense de Madrid.

Analizamos 10 cerdos adultos machos, de raza Large-White sometidos a una hepatectomía subtotal. 5 de ellos fueron anestesiados con propofol (grupo PROPO) y 5 anestesiados con sevoflurano (grupo SEVO) tras aleatorizar su distribución. Tras la realización de la hepatectomía subtotal se despertaron a los

animales y se les trasladó al animalario. A las 24 horas fueron trasladados otra vez a quirófano, se les anestesió con el mismo hipnótico y se procedió al sacrificio. Se recogieron datos de las variables de estudio en tres momentos: momento basal al finalizar la monitorización (t_{Basal}), 15 minutos después de la resección (t_{H1}) y 24 horas después de la hepatectomía (t_{H24}).

En los tres momentos analizados se recogieron los siguientes datos:

- Para la evaluación del daño hepático se usó una puntuación histológica sobre las biopsias de tejido hepático, compuesta de 8 variables: congestión, hemorragia, edema periportal, edema septal, desprendimiento endotelial, necrosis y apoptosis.
- Otras biopsias hepáticas se usaron para medir la expresión de mediadores por Western Blot: IL-1 β , IL-6, IL-10, Caspasa-3, Cleaved Caspasa, TNF, ICAM-1 y NF-kB.
- Por ELISA se midieron las concentraciones plasmáticas de citoquinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF) y de otros mediadores inflamatorios (VEGF, MCP y NO) en sangre arterial, portal y de vía central.
- Se recogieron los datos de hemodinámica hepática. Con sus resultados y gasometrías extraídas se calculó el aporte de oxígeno hepático. También se recogieron los datos de la hemodinámica sistémica en cada uno de los momentos.
- Se midió el *plasma disappearance rate* (PDR) del verde indocianina (ICG) mediante monitor PiCCO2® como dato de función hepática. Por último, se

recogieron muestras de sangre para la medición de lactato, INR y AST como marcadores de daño hepático.

ESTADÍSTICA:

Los dos grupos (PROPO y SEVO) fueron comparados entre sí mediante el Test de Mann-Whitney. Para comparar los cambios producidos entre dos momentos en un mismo grupo usamos el Test de Wilcoxon. Todas las variables se expresan como mediana y rango intercuartil (IQR). La significación estadística se estableció con $p < 0,05$.

RESULTADOS:

Los animales de ambos grupos presentaron las mismas características y se les sometió a la misma resección calculada por peso.

Ambos grupos presentaron mayor lesión histológica a las 24 horas del procedimiento respecto al basal. Sin embargo, el grupo SEVO presentó menor lesión histológica en t_{H1} respecto al grupo PROPO ($p=0,019$). Este hallazgo se relacionó con el mayor grado de congestión ($p=0.022$), hemorragia ($p=0.009$) y desprendimiento endotelial ($p=0.014$), en el grupo PROPO en t_{H1} . El desprendimiento endotelial también fue mayor a las 24 horas en el grupo PROPO ($p=0.005$).

En suero arterial se observó un aumento de IL-8 en el grupo PROPO y en cambio, un descenso en el grupo SEVO. La concentración fue mayor en el grupo PROPO tanto en t_{H1} ($p=0.009$) como en t_{H24} ($p=0.009$). La IL-4 tendió a descender en ambos grupos siendo mayor tanto en t_{H1} ($p=0.022$) como en t_{H24} ($p=0.032$) en los cerdos anestesiados con propofol.

En suero portal se observó un aumento de IL-6 en t_{H1} respecto al basal en los cerdos anestesiados con propofol, siendo mayor en el grupo PROPO respecto al grupo SEVO ($p=0.016$). En t_{H24} la IL-10 tendió a ser mayor en el grupo SEVO ($p=0,059$).

En suero de vía central se observó en t_{H24} que la IL-2 fue mayor en el grupo PROPO ($p=0.021$) al igual que el TNF respecto al grupo SEVO ($p=0.047$).

Al analizar mediadores en tejido se observó que en t_{H1} la ICAM-1 fue superior en el grupo PROPO ($p=0.021$), y en t_{H24} IL-6, TNF, ICAM-1, NF-KB y caspasa-3 presentaron mayor expresión en el grupo PROPO que en el grupo SEVO (IL-6: $p=0.021$; TNF: $p=0.021$; ICAM-1: $p=0.021$; NF-KB: $p=0.021$; caspasa-3: $p=0.021$; *cleaved* caspasa: $p=0.043$).

En la hemodinámica hepática se evidenció un aumento de la presión portal (PP) en ambos grupos, siendo la PP mayor en el grupo SEVO respecto al grupo PROPO en t_{H24} ($p=0.009$). El flujo portal por 100 g de tejido aumentó en ambos grupos mientras que el flujo de la arteria hepática por 100 g presentó una escasa variación durante el experimento. El aporte de oxígeno aumentó en el grupo PROPO durante todo el trabajo mientras que en el grupo SEVO aumentó sólo en T_{H1} respecto al basal. En ambos casos fue dependiente del aporte desde la vena porta. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en los datos de hemodinámica sistémica.

Las concentraciones de lactato, INR y AST fueron similares en ambos grupos. El PDR-ICG descendió de manera importante sin tampoco hallar diferencias entre los grupos de estudio.

CONCLUSIONES:

- La anestesia con sevoflurano atenúa la lesión histológica precoz tras la hepatectomía subtotal.
- El mantenimiento con sevoflurano modula la respuesta inflamatoria sistémica desde el momento post-resección hasta las 24 horas posteriores, observándose un balance más favorable entre citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias que con el propofol.
- El mantenimiento con sevoflurano disminuye la expresión local hepática de mediadores inflamatorios y pro-apoptóticos a las 24 horas del procedimiento quirúrgico.
- El propofol disminuye la presión portal por un mecanismo no aclarado, con independencia de la hemodinámica sistémica.
- Por todo ello consideramos que para anestesiarse a los cerdos que se van a someter a una hepatectomía subtotal se debería emplear sevoflurano.

SUMMARY

INTRODUCTION:

Post hepatectomy liver failure (PHLF) affects 5-15% of patients undergoing major hepatectomy in a cirrhotic liver, and 0.9-5% of patients with a healthy liver. PHLF continues to be the leading cause of death following a hepatectomy. The main factors that influence its development are the small size of the hepatic remnant, changes in the hepatic hemodynamic and the degree of surgical aggressiveness; all three of which lead to a traumatic injury of the sinusoidal endothelium and alterations to the microcirculation, ultimately triggering an inflammatory response that could worsen the case.

On the other hand, the liver is capable of regenerating itself. After undergoing a hepatectomy on over 70% of its volume, gene expression is initiated, which leads hepatocytes to begin the cellular reproduction cycle. When the remnant is very small, the organ undergoes a stage of catabolic stress due to the fact that many hepatocytes are undergoing mitosis while the remaining hepatocytes must assume the functionalities of biosynthesis, metabolism, depuration and immunity. Furthermore, a strong regenerative stimulus can prevent the normal tissue architecture from being recomposed, which can lead hepatocytes to necrosis and generate cytotoxic substances, free radicals and cytokines.

The inflammatory response, the hypermetabolic state, a possible oxygen deficiency and an insufficient or anarchic regeneration lead to a state of oxidative stress associated with programmed cellular death (apoptosis). All this must be modulated in order to avoid PHLF, multiorgan dysfunction syndrome (MODS), and ultimately, death.

The diagnosis of PHLF is late because it is based on clinical and analytical data, hence by the time of diagnosis, histological lesion has already occurred, which ultimately complicates the treatment. This has led to the elaboration of a new definition: the “Small for Flow Syndrome” (SFFS), wherein therapeutic measures can be taken during the intraoperative phase by means of dynamic data (portal pressure and portal flow per 100 g of tissue), at the same time the lesion is originating.

Both propofol and sevoflurane are hypnotics which have regularly been used safely in hepatic surgery. Both have demonstrated anti-inflammatory and immunomodulatory properties that can mitigate the inflammatory response, which could have an impact on the development of PHLF. However, very few studies have been carried out regarding their effect in this respect and the results have been contradictory.

Experimenting with PHLF models on animals is very helpful when it comes to analyzing the effect of different drugs on the mitigation of its evolution. Swine have proven to be particularly suitable for this, due to their hepatic anatomy being very similar to human anatomy, and because they are big enough to undergo extensive monitoring. Furthermore, our research group has confirmed that when these animals undergo a subtotal hepatectomy, the histological, inflammatory and hemodynamic evolution of SFFS is recreated.

HYPOTHESIS:

The hypothesis of our work is that the use of sevoflurane or propofol as anesthetics can modulate positively the early evolution of swine subjected to

subtotal hepatectomy, thanks to its hemodynamic and modulating effects on the inflammation.

OBJECTIVES

Our primary objective was to compare the effects of sevoflurane and propofol on the evolution of the histological lesion, the inflammatory response (both at the local and systemic levels) and the appearance of apoptosis markers during the first 24 hours after subtotal hepatectomy. Our secondary goal was to compare the effect of both hypnotics on the hepatic and systemic hemodynamic, and on hepatic damage and hepatic functionality markers.

MATERIALS AND METHODS:

We have carried out an experimental, randomized, prospective study at the Experimental Medical and Surgery Unit (Hospital General Universitario Gregorio Marañón) and at the Laboratory of Molecular Biology III (Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid).

We analyzed 10 adult male Large-White swine, which were subjected to a subtotal hepatectomy. Five of them were anesthetized with propofol (PROPO group) and five were anesthetized with sevoflurane (SEVO group) after randomizing their distribution. Once subjected to subtotal hepatectomy, the animals were awakened and taken to the animal facility. After 24 hours, they were taken again into the operating room, anesthetized with the same hypnotic and sacrificed. Data on the variables of the study were collected at three different times: at the time the monitoring had concluded (t_{Basal}), 15 minutes after the resection (t_{H1}) and 24 hours after the hepatectomy (t_{H24}).

At the three times of analysis, the following data were collected:

- In order to evaluate hepatic damage a histological rating on liver biopsy tissue samples, composed of 8 variables, was used: congestion, hemorrhage, periportal edema, septal edema, endothelial detachment, necrosis and apoptosis.
- In order to measure the expression of mediators through Western blot, other liver biopsies were used: IL-1 β , IL-6, IL-10, Caspasa-3, Cleaved Caspasa, TNF, ICAM-1 and NF-kB.
- ELISA was used to measure plasmatic concentrations of cytokines (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF) and other inflammatory mediators (VEGF, MCP y NO) in arterial, portal and central line blood samples.
- Hepatic hemorrhage data were collected. The hepatic oxygen contribution was calculated from these results and arterial blood gas analyses. Systemic hemodynamic data were also collected at each of the three times previously mentioned.
- The plasma disappearance rate (PDR) for indocyanine green (ICG) was measured via PiCCO2® monitor as liver function data. Finally, blood samples were collected to measure lactate, INR and AST as liver damage markers.

STATISTICS:

The two groups (PROPO and SEVO) were compared using the Mann-Whitney Test. In order to compare the changes that occurred at two different

moments within a given group, we used the Wilcoxon Test. All variables are expressed as median and interquartile range (IQR). The statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS:

Animals from both groups presented the same characteristics and were subjected to the same resection calculated by weight.

Both groups presented a higher histological lesion 24 hours after surgery with respect to basal time. However, the SEVO group presented a lower histological lesion at t_{H1} compared to the PROPO group ($p=0.019$). This finding was related to the higher degree of congestion ($p=0.022$), hemorrhage ($p=0.009$) and endothelial detachment ($p=0.014$) in the PROPO group at t_{H1} . The endothelial detachment was also higher 24 hours after surgery in the PROPO group ($p=0.005$).

An increase in IL-8 in arterial serum was observed in the PROPO group, while a decrease was observed in the SEVO group. Concentration was higher in the PROPO group at both t_{H1} ($p=0.009$) and t_{H24} ($p=0.009$). IL-4 tended to drop in both groups, but it remained higher at t_{H1} ($p = 0.022$) and t_{H24} ($p = 0.032$) in those swine anesthetized with propofol.

In portal serum, an increase in IL-6 was observed at t_{H1} compared to basal time in those swine anesthetized with propofol, and remained higher in the PROPO group compared to the SEVO group ($p=0.016$). At t_{H24} , IL-10 tended to be higher in the SEVO group ($p=0.059$).

In central line serum, at t_{H24} it was observed that IL-2 was higher in the PROPO group ($p=0.021$) just like the TNF in comparison with the SEVO group ($p=0.047$).

When analyzing mediators in tissue, it was observed that, at t_{H1} ICAM-1 was higher in the PROPO group ($p=0.021$) and at t_{H24} IL-6, TNF, ICAM-1, NF-KB, caspasa-3 and cleaved caspasa demonstrated an enhanced expression in the PROPO group than in the SEVO group (IL-6: $p=0.021$; TNF: $p=0.021$; ICAM-1: $p=0.021$; NF-KB: $p=0.021$; caspasa-3: $p=0.021$; cleaved caspasa: $p=0.047$).

In the hepatic hemodynamic, an increase in the portal pressure (PP) was witnessed in both groups, being higher in the SEVO group than in the PROPO group at t_{H24} ($p=0.009$). The portal flow per 100 g of tissue increased in both groups while the flow in the hepatic artery per 100 g showed little variation during the experiment. The oxygen supply increased in the PROPO group during the whole process, while in the SEVO group it increased only at t_{H1} compared to basal time. In both cases it depended on the contribution through the portal vein. No significant differences were observed between the two groups regarding systemic hemodynamic data.

Lactate, INR and AST concentrations were similar in both groups. PDR-ICG dropped significantly without notable differences being found between the study groups.

CONCLUSIONS:

1. Anesthesia with sevoflurane diminishes early histological lesion after subtotal hepatectomy.

1. RESUMEN/ SUMMARY

2. Maintenance using sevoflurane modulates systemic inflammatory response from the time of post-resection and the 24 hours following, and a more favorable balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines was observed in comparison with propofol.
3. Maintenance using sevoflurane diminishes the local hepatic expression of inflammatory and pro-apoptotic mediators 24 hours after surgery.
4. Propofol diminishes portal pressure through a mechanism that remains unknown, regardless of the systemic hemodynamics situation.
5. For all of these reasons, we consider that swine that are going to be subjected to subtotal hepatectomy should be anesthetized using sevoflurane.

1. RESUMEN/ SUMMARY

2.INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

2.1. GENERALIDADES

2.1.1. EL HÍGADO

El hígado es un órgano sólido con un peso aproximado al 2-3% del peso corporal. Se localiza principalmente en el espacio subfrénico derecho siendo limitado por el diafragma en su parte superior y lateral; el colon transversal y el meso en su parte inferior; y región celiaca en su parte medial. Se encuentra recubierto por una membrana conjuntiva llamada cápsula de Glisson independiente del peritoneo. En el hilio hepático esta membrana rodea a los vasos y conductos biliares y penetra en el tejido hepático. La sangre que llega al hígado contiene tanto nutrientes, como sustancias tóxicas o de desecho, las cuales metaboliza, almacena y distribuye tanto en la circulación sanguínea como en la bilis o la linfa. Su papel inmunitario consiste en la filtración de la sangre que proviene del intestino.

2.1.1.1. Anatomía macroscópica hepática: circulación, innervación, y anatomía morfológica y funcional

Su irrigación viene dada por la vena porta y la arteria hepática y su flujo corresponde a un 25% del gasto cardíaco. El consumo hepático de oxígeno es alrededor del 20% del consumo de oxígeno corporal total. El aporte de la vena porta es del 75-80% del flujo hepático total. La sangre que proviene de esta vía corresponde al drenaje esplácnico (intestino, bazo, páncreas...). El otro 25% del flujo, proviene de la arteria hepática que se origina en el tronco celiaco. A pesar

del mayor flujo portal, el suministro de oxígeno corresponde en un 50% al sistema portal y un 50% a la arteria hepática. Esto se debe a que la sangre que proviene de la porta está parcialmente desoxigenada, aunque es rica en nutrientes. La arteria hepática, es un vaso de alta resistencia, mientras que el sistema portal es de alta capacitancia con facilidad para adaptarse a cambios de volumen. Así pues, podemos distinguir dos sistemas en el parénquima hepático: uno de alta presión (arterial) y otro de baja presión (portal). Tanto la vena porta como la arteria hepática propia tienen dos ramas, izquierda y derecha, que continúan dividiéndose en el interior del órgano. El drenaje venoso se realiza a través de las venas suprahepáticas a la vena cava inferior (VCI).

Además, existen otros conductos por los que se produce la excreción de la bilis. Los hepatocitos producen la bilis que drena por los canalículos biliares. Los canalículos confluyen en los conductos intrahepáticos según los segmentos anatómicos, y convergen en los conductos hepático derecho e izquierdo. Ambos se unen ya fuera del parénquima hepático en el conducto hepático común. Posteriormente, la unión del conducto hepático común con el cístico forma el colédoco.

Los vasos linfáticos superficiales y profundos drenan en los nódulos linfáticos aórticos laterales, en los nódulos linfáticos que rodean a la cava y en los nódulos linfáticos del pedículo hepático. La innervación simpática viene dada desde los ganglios T7 a T10 y las fibras que provienen de D6 a D11 por medio del vago derecho e izquierdo dan la innervación parasimpática. Las vías aferentes del sistema nervioso autónomo regulan la osmorrepción, la barorrepción y el metabolismo hepático e influyen en el control del flujo sanguíneo hepático y la secreción biliar.

La superficie hepática diafragmática anterior está recorrida por un surco correspondiente al ligamento falciforme que divide al hígado en lóbulo derecho y lóbulo izquierdo. En la superficie diafragmática posterior existen dos surcos más. Uno, el de la VCI que recorre el hígado de manera vertical y otro, la fisura del ligamento venoso que distingue el hígado en tres segmentos: derecho medio e izquierdo. La cara visceral también presenta tres surcos. En uno se encuentra la vesícula biliar, que drena a través del conducto cístico. En otro, se encuentra el ligamento redondo, resultante de la atrofia de la vena umbilical. Por último, el correspondiente al hilio hepático, que se halla entre los otros dos y divide la superficie en cuatro segmentos o lóbulos: lóbulo izquierdo, lóbulo derecho, lóbulo cuadrado y lóbulo caudado.

A pesar de estas divisiones actualmente se mantiene la descripción anatómica de Couinaud debido a su funcionalidad (1). Esta descripción se basa en la distribución de los pedículos portales y las venas suprahepáticas (derecha, media e inferior) en el interior del hígado. El hígado se divide en 8 segmentos que serán los correspondientes a la anatomía funcional. Cada segmento recibe una arteria, una vena y un conducto biliar lo que se conoce como triada portal. Esta triada está rodeada de tejido conectivo que proviene de la cápsula de Glisson, por lo que se le da el nombre de pedículo glissoniano.

La triada portal derecha se bifurca en un pedículo anterior para los segmentos 8 y 5, y uno posterior para los segmentos 7 y 6. La rama izquierda llega a los segmentos 2, 3 y 4. El segmento 1 recibe vascularización de ambos lados y se le conoce como lóbulo caudado.

2.1.1.2. Anatomía microscópica: microcirculación hepática

El parénquima hepático está constituido por diferentes estirpes celulares. El hepatocito es la célula mayoritaria componiendo dos tercios de la masa hepática. Además, existen células endoteliales vasculares y de los conductos biliares, células de Kupffer (CKs) y otras células del sistema inmune, células estrelladas también conocidas como células de Ito y células del tejido conectivo.

Al observar por el microscopio óptico, diferenciamos las unidades morfológicas conocidas como “lobulillos hepáticos”. Cada lobulillo tiene una vena centrolobulillar central. En torno a ella se organizan placas o columna radiadas, entre las cuales discurren los sinusoides que desembocan en la vena centrolobulillar. Junto a ellos, se observan los canalículos biliares, por los cuales se drenan compuestos de la bilis. En la periferia del lobulillo se encuentran cinco tractos portales. Cada tracto portal está compuesto por una triada portal (vénula portal, arterial hepática y conducto biliar), tejido conjuntivo, un nervio y vasos linfáticos generalmente colapsados. Los lobulillos se separan entre sí por fisuras interlobulillares. Cuando las fisuras confluyen entre sí, forman los espacios interlobulillares o espacio de Mall. Los sinusoides discurren desde las triadas portales hasta la vena centrolobulillar y en ellos confluyen tanto sangre portal como arterial.

Existe una descripción funcional microscópica, en la cual el hígado está organizado en acinos. Cada acino está formado por el área que recibe irrigación de una arteriola terminal de la arteria hepática. Su estructura central es el tracto portal rodeado de los hepatocitos. La sangre fluye desde éstos, a través de los sinusoides, hasta las venas centrolobulillares que se encuentran en la periferia.

El espacio periportal se encuentra en torno a la triada portal. En él, se inician las conexiones entre el sistema arterial y portal. Los vasos están recubiertos por una membrana basal y un endotelio no fenestrado. La arteriola se enrolla alrededor de la vénula y emite ramificaciones. Las ramificaciones producen anastomosis arteriolo-portales y forman el plexo peribiliar que nutre el conducto biliar y drena en el sinusoides. Estos *shunts* garantizan el aporte de oxígeno y de nutrientes. Por lo tanto, toda la sangre que llega al hígado por los dos sistemas confluye en el sinusoides. En el paso de vénulas a sinusoides existen unos esfínteres de entrada y grandes células endoteliales no fenestradas que envuelven la luz vascular y están recubiertas por una membrana basal y pericitos. El endotelio del sinusoides es fenestrado y están tapizados por dos tipos de células fundamentalmente: las células endoteliales y las grandes CKs. El tamaño de las fenestraciones va disminuyendo en el recorrido del sinusoides, a la vez que se vuelven más abundantes (2,3). Las fenestraciones son estructuras dinámicas que responden dilatándose o contrayéndose, a variaciones en el flujo sanguíneo sinusoidal y en la presión de perfusión. Entre el revestimiento endotelial del sinusoides y los hepatocitos se halla el espacio de Disse, un espacio tisular estrecho que se comunica con los vasos linfáticos de los tabiques interlobulillares. Dado que los poros tienen un tamaño considerable las sustancias plasmáticas se mueven libremente por el espacio de Disse. La sangre que fluye por los sinusoides entra en contacto íntimo con los hepatocitos. Los hepatocitos retiran solutos a lo largo del trayecto del sinusoides, de manera que la concentración disminuye progresivamente hasta llegar a la vena centrolobulillar (4). Su diámetro se va ensanchando desde la zona periportal a la pericentral.

2. INTRODUCCIÓN

Los hepatocitos cumplen diferentes funciones según su distancia al espacio periportal. Los hepatocitos periportales están más expuestos a sangre oxigenada y contienen enzimas implicadas en reacciones oxidativas. Producen y almacenan glucógeno y proteínas. Los hepatocitos más distales de los espacios portales, tienen escasa capacidad oxidativa y contienen más esterasas. Su participación fundamental es en las reacciones de conjugación y detoxificación. Además, son más sensibles a la hipoxia dado que reciben un menor suministro de oxígeno (5).

Además, el hígado contiene un gran número de células del sistema inmune que constituyen una línea de defensa. Las CKs son un tipo de macrófago que fagocitan las bacterias y cuerpos extraños de la sangre del torrente hepático. Sus función fundamentales son metabolizar hematíes viejos, secretar proteínas relacionadas con procesos inmunológicos y destruir bacterias. Se encuentran en la luz del sinusoides expuestos al flujo sanguíneo. Son más abundantes en la zona periportal (6) y gracias a su capacidad contráctil, también tienen un papel en la regulación del flujo sinusoidal.

Entre las otras células presentes en el parénquima hepático destacan las células estrelladas, que tienen inclusiones lipídicas y de vitamina A. Éstas se encuentran en el espacio de Disse alrededor de los sinusoides, tienen un rol importante en el metabolismo del retinol, y favorecen la formación de matriz extracelular en respuesta al daño. Al igual que las CKs, también contribuyen a la regulación del flujo sinusoidal, gracias a su capacidad contráctil (7). Entre las células de estirpe linfóide llama la atención, una población importante de *natural killers* (NKs), y células T *natural killer* (NKT). Ambas poblaciones forman la primera línea de defensa del organismo frente a los patógenos que entran por

vía digestiva (8). También se observan linfocitos T citotóxicos residentes, que se encuentran en el interior del sinusoides (9).

2.1.1.3. Anatomía del hígado porcino

A pesar de que morfológicamente, el hígado porcino difiere en algunos aspectos del humano, tanto su vascularización como el árbol biliar son similares (10). Esto lo convierte en un modelo adecuado para investigar en el campo de la cirugía hepática y el trasplante.

Su división en segmentos es similar a la de Couinaud (1). Consta de 8 segmentos (Tabla 1). Se observan cinco lóbulos separados por cisuras: lóbulo lateral izquierdo (LLI), lóbulo medial izquierdo (LMI), lóbulo medial derecho (LMD), lóbulo lateral derecho (LLD) y lóbulo caudado (11,12). Los cuatro primeros drenan a la vena cava inferior (VCI) por su vena suprahepática correspondiente, mientras que el lóbulo caudado drena directamente en la VCI (10). El LLI representa casi un 30% del hígado total, siendo el lóbulo más grande (12). La VCI tiene un recorrido intraparenquimatoso que discurre a través del lóbulo caudado y parte del derecho lo que aumenta la dificultad de la cirugía frente a los humanos. La vena porta se divide en dos ramas derecha e izquierda, que se distribuyen por los diferentes segmentos. Las arterias hepáticas intraparenquimatosas siguen la misma distribución que las ramas portales. Sin embargo, la arteria hepática principal antes de entrar en el parénquima se divide en un número variable de ramas (10).

Anatomía por lóbulos	Anatomía por segmentos
Lóbulo lateral izquierdo	Segmentos II y III
Lóbulo medial izquierdo	Segmento IV
Lóbulo medial derecho	Segmentos V y VIII
Lóbulo medial derecho	Segmentos VI y VII
Lóbulo caudado	Segmento I

Tabla 1. Segmentos en la anatomía del hígado hepático (10)

La similitud anatómica y fisiológica con el humano lo convierte en un buen modelo para poder investigar el fracaso hepático posthepatectomía (FHPH) o el “Small for Size Syndrome” (SFSS). Mohkam et al. propone una nomenclatura estandarizada para clasificar el tipo de hepatectomías en cerdos estimando el porcentaje de volumen de resección (13). Dentro de las hepatectomías que superan el 70 % se encuentran: la trisectomía izquierda más la sección parcial del lóbulo lateral derecho (80%) y la hepatectomía subtotal dejando como remanente hepático únicamente el caudado (90%). Mientras que la primera parece un buen modelo para estudiar regeneración, la segunda es un modelo ideal para estudiar el fracaso hepático post-hepatectomía (FHPH) y SFSS (14).

2.1.1.4. Fisiología de la microcirculación hepática

La regulación de la circulación hepática continúa en estudio. El hígado cumple una función de reservorio, conteniendo alrededor de 450 ml de sangre en el adulto. La distensibilidad de los sinusoides y las venas hepáticas, permite que el hígado pueda variar su contenido de sangre entre 150 ml hasta 1 litro en función de las condiciones. El flujo hepático total en situaciones ideales varía de 100 a 130 ml.min⁻¹ por cada 100 g de tejido. Como ya hemos descrito previamente, el 75% del mismo corresponde al flujo portal que depende de la

circulación esplácnica. A diferencia del flujo portal, el flujo de la arteria hepática depende de otros factores. Hasta 1977, se pensó que el flujo de la arteria hepática dependía de las demandas metabólicas y el aporte de oxígeno, de forma similar a lo que sucedía en otros órganos (15). Fue entonces cuando surgió la hipótesis de la existencia de una regulación intrínseca del flujo de la arteria hepática dependiente del flujo portal. Existe una íntima relación entre ambos, que hace que la arteria hepática tienda a compensar los cambios del flujo portal. Este concepto se denominó “Hepatic arterial buffer response” (HABR) (16). La arteria se dilata o constriñe en función del flujo portal (17), manteniendo el flujo hepático total constante, y adquiere el papel de regular los niveles hormonales y de nutrientes (15). El aumento de flujo arterial puede compensar un descenso del 25-60% del flujo portal (18,19). El mecanismo por el que se produce el HABR parece estar relacionado con la adenosina. La adenosina se produce de forma continua en el espacio de Mall y es un potente vasodilatador de la arteria hepática. Su producción es independiente del aporte de oxígeno. El espacio de Mall contiene los sistemas arterial y portal. La regulación de la adenosina depende de su eliminación o “washout” a través de la circulación. Un descenso del flujo portal conlleva un descenso del lavado de adenosina, lo que produce que se acumule, se dilate el sistema arterial y aumente el flujo arterial (19). Por el contrario, un aumento del flujo portal puede aumentar el lavado de adenosina y provocar la correspondiente vasoconstricción de la arteria hepática, descendiendo el flujo arterial (20).

Existen otras sustancias que podrían contribuir a la regulación de la microcirculación hepática como son el óxido nítrico (NO), el monóxido de

carbono (CO) y el hidrógeno sulfhídrico (H₂S) aunque todavía no hay suficientes evidencias en este contexto (21).

2.1.2. RESPUESTA INFLAMATORIA

La respuesta inflamatoria es el conjunto de procesos que el organismo inicia ante una agresión y cuya finalidad es mitigar y reparar el daño producido, preservar sus funciones vitales, y perpetuar la supervivencia. En este proceso se ven involucrados fenómenos inmunológicos, metabólicos y hormonales que pretenden restablecer el flujo sanguíneo, para poder llevar a cabo el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos. Dentro de las diferentes causas por las que se desencadena la respuesta inflamatoria se encuentran las lesiones traumáticas, incluyendo la cirugía y procesos infecciosos o autoinmunes. La respuesta inflamatoria es inespecífica y se encuentra mediada principalmente por la inmunidad innata, a través de las citoquinas. Esto hace que sea indistinguible sin importar su etiología inicial.

Las citoquinas forman parte activa del comienzo y el mantenimiento de la respuesta inflamatoria, y marcan el grado de estrés quirúrgico. A pesar de que son necesarias para iniciar el proceso de curación, una sobreproducción de las mismas puede dificultar la recuperación y llevar a la disfunción del órgano y al síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). El grado de inflamación se relaciona con el grado de la agresión quirúrgica (22), por ejemplo, se ha observado que la cirugía colorrectal abierta conlleva una mayor respuesta inflamatoria y mayor secreción de citoquinas proinflamatorias que la cirugía laparoscópica (23). En otro estudio, tanto la duración como el tipo de cirugía influyeron en la producción de citoquinas pro- y antiinflamatorias y se

relacionaron con la respuesta inflamatoria sistémica (24). Por todo ello, la monitorización de los mediadores inflamatorios puede ayudarnos a identificar pacientes en riesgo de forma precoz y dirigir nuestros tratamientos hacia una respuesta inflamatoria balanceada.

Tanto las citoquinas como otros mediadores que participan en la respuesta inflamatoria pueden ser medidos en sangre o en tejido. Por ello, pueden ser útiles como biomarcadores para monitorizar la evolución de un proceso. En la tabla 2 se muestran las principales funciones de los mediadores que cuantificaremos en nuestro estudio.

2. INTRODUCCIÓN

	Mediador	Acciones
Citoquinas	IL-1 β	Citoquina proinflamatoria. Conecta la respuesta inmune innata con la adaptativa. Favorece la producción de otras citoquinas y de moléculas de adhesión, proteínas de fase aguda, histamina y prostaglandina. Produce fiebre, aumenta la permeabilidad vascular y la vasodilatación.
	IL-2	Regulación celular. Favorece la proliferación y diferenciación de linfocitos. Inflamación. Estimula la síntesis de INF- γ y la liberación de IL-1 β y TNF. Desciende temporalmente en el trauma quirúrgico.
	TNF α	Citoquina proinflamatoria. Favorece producción de otras citoquinas proinflamatorias, la activación leucocitaria y la liberación de óxido nítrico (NO). Activa células endoteliales y promueve la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1 y VCAM-1) y la producción de IL-8. Favorece la generación de ROS. Regeneración. Favorece que los hepatocitos salgan de fase quiescente y entren en el ciclo celular. Apoptosis. Activa la vía extrínseca de la apoptosis a través de diferentes vías (JNK, fas).
	IL-6	Citoquina proinflamatoria. Forma parte de la respuesta inmune innata y media en la respuesta adaptativa favoreciendo la producción de anticuerpos e IL-2. Su concentración se correlación con el estrés quirúrgico. Regeneración. Favorece que los hepatocitos salgan de fase quiescente y entren en el ciclo celular.
	IL-8	Citoquina proinflamatoria. Favorece la quimiotaxis de neutrófilos y linfocitos.
	IL-10	Citoquina antiinflamatoria. Suprime la secreción de citoquinas proinflamatoria (INF- γ , TNF- α , IL-2 e IL-12) y favorece la producción de citoquinas inhibitorias. Inmunosupresión.
	IL-4	Regulador celular. Promueve la diferenciación de las Th2 e inhibe la respuesta Th1. Citoquina antiinflamatoria. Forma parte de la respuesta inmune adaptativa. Bloquea la acción de la IL-1 por la producción de IL-1Ra. Inhibidor de la apoptosis. Aumenta en procesos alérgicos y parasitarios.
Otros mediadores	ICAM-1	Inflamación. Facilita el paso a través del endotelio del infiltrado leucocitario.
	MCP-1	Inflamación. Quimiotáctico de macrófagos y activador de células dianas. Elevado en la enfermedad hepática crónica. En cirugía, se eleva ante el shock hemorrágico y transfusiones sanguíneas.
	VEGF	Proangiogénico. Se eleva ante isquemia reperusión y déficit de oxígeno. Regeneración. Se eleva en la regeneración hepática.
	NF-kB	Complejo de proteínas citoplasmático que controlan la transcripción del ADN. Inflamación. En situaciones de estrés oxidativo facilita la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión. Inhibidor de la apoptosis. Regeneración. Favorece la regeneración.
	NO	Regula vías de señalización. Proinflamatorio. Favorece la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias, y aumentar la infiltración y activación de leucocito. Altas concentraciones pueden favorecer la formación de especie reactiva de nitrógeno altamente tóxica. Antiinflamatorio. Tiene efecto protector en la lesión por isquemia reperusión (LIR) e inhibe la agregación plaquetaria. Disminuye la liberación de citoquinas proinflamatorias como son TNF- α y IL-1 β en situaciones de isquemia reperusión hepática. Apoptosis. Previene la apoptosis a través de la inhibición de la vía de las caspasas.
	Caspasa-3	Apoptosis. Marcador de la vía efectora de la apoptosis.

Tabla 2. Mediadores presentes estudiados en plasma o en tejido hepático (25,26,35–44,27,45–51,28–34). IL-1: Interleucina-1; IL-2: Interleucina-2; TNF: *Tumor Necrosis Factor* (factor de necrosis tumoral); IL-6: Interleucina-6; IL-8: Interleucina-8; IL-10: Interleucina-10; IL-4: Interleucina-4; ICAM-1: *Intercellular Adhesion Molecule 1* (molécula de adhesión intercelular); MCP: *Monocyte Chemoattractant Protein* (proteína quimiotáctica de monocitos); VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor* (factor de crecimiento endotelial vascular); NF-kB: *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas); NO: Óxido nítrico; Caspasa-3.

2.2. FRACASO HEPÁTICO POST-HEPATECTOMÍA (FHPH) Y SÍNDROME DEL HIGADO PEQUEÑO PARA SU TAMAÑO (SFSS)

El hígado es un órgano que tiene una característica única, la capacidad de regeneración tras una lesión hepática. Sin embargo, cuando el remanente de tejido hepático sano es muy pequeño puede llegar a no ser capaz de cubrir las demandas metabólicas. Se interrumpe la biosíntesis y las funciones de depuración, disminuye la excreción biliar, aparece la coagulopatía, la colestasis y la ascitis refractaria. Todo ello puede llevar a complicaciones infecciosas y al SDMO si no se trata, alcanzando una alta mortalidad.

El FHPH y el SFSS son dos entidades definidas independientemente que constituyen un mismo proceso fisiopatológico. Emond fue el primero que uso el termino de SFSS refiriéndose a las complicaciones que se producían tras un trasplante con un injerto pequeño de donante vivo (52). Un injerto pequeño puede no satisfacer las demandas metabólicas del receptor provocando fallo hepático que incluye coagulopatía, ascitis, colestasis y encefalopatía. Además, frecuentemente se asocia con fallo pulmonar y renal, llegando incluso al fallo multiorgánico y muerte si no se retrasplanta (53). Pero su definición no establecía los valores límites de función hepática. Más tarde, Dahm propuso una definición con criterios clínicos (incluyendo tamaño y elevación de la bilirrubinemia, INR y encefalopatía hepática) que dividen al síndrome en injerto no funcionante o disfuncionante cuando se han excluido otras causas (54).

Por otro lado, gracias a los avances de la cirugía y la anestesia se realizan resecciones hepáticas cada vez más grandes. El desarrollo de una insuficiencia hepática post-hepatectomía está relacionado con un remanente hepático

pequeño para poder realizar su función. También en el FHPH se han intentado definir los criterios clínicos para poder tomar medidas antes de llegar al fallo hepático. Dos de las definiciones más relevantes fueron las de Balzan y la de Mullen. En un estudio prospectivo, Balzan relaciona el tiempo de protrombina $< 50\%$ y bilirrubina > 50 micromoles.l⁻¹ a los 5 días de cirugía con una mortalidad del 59% (55). Aquellos que presentaron los criterios 50-50 en el día 5 y no murieron, experimentaron complicaciones graves y aumento de su estancia hospitalaria y en UCI. Además, en el análisis multivariable se observó que los criterios 50-50, la edad mayor de 65 años y la fibrosis severa en el parénquima hepático no tumoral, fueron los únicos predictores significativos de mortalidad. Por otro lado, Mullen buscó una cohorte de pacientes más homogénea sometidos a hepatectomía mayor, y midió el pico de bilirrubina y de INR (56). Tras analizarlo, observó que el pico de bilirrubina mayor de 7 mg/dl es el mejor predictor de mortalidad a 90 días y tiene peores resultados tras hepatectomía mayor. Años más tarde un grupo de expertos se reunieron y enunciaron una nueva definición con el objetivo de estandarizar el FHPH (57). La definición estandarizada establece que el FHPH es, “el deterioro postoperatorio adquirido en la capacidad del hígado para mantener sus funciones de síntesis, excreción y detoxificación, las cuales son caracterizadas por un incremento del INR unido a hiperbilirrubinemia a partir del 5º día postoperatorio, ya que la mayoría de los pacientes retornan estos parámetros a la normalidad al 5º día postoperatorio”. Si para mantener un INR adecuado es preciso plasma fresco congelado y tienen hiperbilirrubinemia también se considera FHPH. De acuerdo a lo anterior, se clasificó el síndrome en tres grados de severidad: A, B y C. En el grado A el paciente se maneja de forma similar a otro paciente y no precisa pruebas

complementarias; en el grado B el paciente presenta una desviación de la clínica habitual, puede precisar cambios en el tratamiento sin llegar a precisar medidas invasivas y debe someterse a pruebas complementarias para descartar complicaciones; y en el grado C, el paciente precisa terapia intensiva con tratamiento de soporte hemodinámico y/o ventilatorio y puede precisar rescate de la hepatectomía o trasplante.

La incidencia del FHPH es muy variada en la literatura. Hay series que recogen datos de incidencia entre 0 y 32% (58,59). Esta gran disparidad de resultados se debe a la falta de estandarización de la definición del FHPH y a que los estudios se han hecho en subgrupos diferentes de pacientes y sometidos a distinta amplitud de resección. La evidencia actual muestra una incidencia de FHPH del 5 al 15% sobre hígado cirrótico y del 0,9 al 5% sobre hígado sano (58,60–63). Además, el FHPH continúa siendo la principal causa de mortalidad tras una hepatectomía (64–66), y se corresponde con el 40-100% de las muertes (55,56,60,61,66–68).

Como ya he descrito al inicio, el desencadenante principal del FHPH es la limitación del parénquima hepático funcional. Tras la resección hepática, se ponen en marcha dos mecanismos contrapuestos: la regeneración hepática y la muerte celular. Dependiendo del tamaño del remanente hepático, de su funcionalidad y de otros factores que desarrollaremos a continuación, dependerá la prevalencia de uno u otro mecanismo.

Una hepatectomía extensa conlleva un remanente pequeño. Tanto un remanente pequeño como un injerto pequeño en trasplante, provoca una discrepancia entre el flujo portal que debe asumir el hígado y el lecho vascular

hepático. El aumento de flujo portal activa tanto el proceso de regeneración como la lesión hepática (20). Cuando se realiza una gran resección o un trasplante con un injerto pequeño, el flujo portal es excesivo para el lecho microvascular hepático (69). Esto provoca un aumento de presión portal y estrés a nivel de las células endoteliales sinusoidales (CESs). El estrés en el parénquima hepático es necesario para que se active la regeneración, pero superado unos límites puede ser contraproducente. Además, al no poder asumirse el flujo portal se produce congestión por falta de drenaje. La congestión y el estrés excesivo en la pared del sinusoide daña el endotelio. Todo ello lleva a la producción de citoquinas y el desarrollo de la respuesta inflamatoria. A través de la cascada de citoquinas se produce un reclutamiento de neutrófilos y polimorfonucleares. Todo este proceso tiene como objetivo recuperar la homeostasis del órgano y promover la recuperación. Sin embargo, si no se regula, puede llevar a la necrosis celular y disfunción del remanente hepático.

2.2.1. TAMAÑO DEL REMANENTE HEPÁTICO

Todo lo anterior hace que tome importancia que seamos capaces de definir cuál es el tamaño del remanente hepático suficiente para poder realizar correctamente su función. Un injerto pequeño para su tamaño se definió como un índice del peso del injerto/peso del receptor (GWRW) $<0,8\%$, o una proporción de peso del injerto/ peso del hígado estándar entre el 30-50% (52,70). Schinld observó que un remanente hepático menor del 26,6% se asocia con un mayor grado de disfunción hepática e infecciones (68). En otro estudio se observó que el 90% de los pacientes con un remanente hepático menor del 25%, desarrollaron FHPH, a diferencia de aquellos con un remanente mayor del 25%, que en ningún caso lo desarrollaron (71). Varios trabajos han elaborado fórmulas

para poder predecir el tamaño del volumen residual hepático necesario usando técnicas de imagen. Una hepatectomía en un paciente con hígado sano podría realizarse si el volumen hepático esperable fuera mayor del 20% del hígado total, o si la relación entre el remanente hepático y el peso corporal superase el 0,5% (72,73). En el modelo porcino algunos estudios sitúan el volumen crítico del remanente hepático en el 15% del hígado total (74,75).

El escenario cambia en aquellas situaciones en las que el parénquima está comprometido. La cirrosis, la esteatosis, o la quimioterapia neoadyuvante, pueden limitar la capacidad de regeneración del hígado. Por ello Guglielmi afirmó que el remanente hepático necesario para evitar el FHPH en algunos casos podría llegar a ser del 40% (76). Tanto la escala de Child-Pugh como la de MELD se han usado para definir los límites de la resecabilidad, teniendo en cuenta no solo el tamaño, sino la calidad del órgano remanente (77–79). Un equipo de expertos consensuó que sería aceptable establecer los límites necesarios del remanente hepático esperado en un 20 % para los órganos sanos, 30% para aquellos con esteatosis o esteatohepatitis y un 40 % para aquellos con fibrosis o cirrosis (80). Varios trabajos han validado estos resultados (81,82), e incluso han demostrado que un remanente hepático funcional menor del 20% es un factor predictor para FHPH (82).

2.2.2. FLUJO PORTAL Y PRESIÓN PORTAL

A pesar de que el tamaño del remanente hepático es crucial para la viabilidad del órgano, existen otros factores que influyen en el desarrollo del FHPH y SFSS. Tras una hepatectomía extensa, tanto el aumento de la presión portal (PP) como del flujo portal pueden precipitar el daño hepático (83).

El aumento de flujo portal produce un descenso del flujo arterial tal y como describió Eipel y Lautt por el HABR (16,84). Al aumentar el flujo portal, se produce un aumento del lavado de adenosina en el espacio de Mall y se contrae la arteria hepática (20). Este fenómeno produce una disminución del aporte de oxígeno que puede producir zonas de infarto, esteatosis microvesicular centrolobulillar y en los casos más graves, colangitis isquémicas. También se ha relacionado el aumento del flujo portal tras la hepatectomía con un descenso del flujo arterial que produce una “desarterialización” del remanente hepático, que impide la correcta regeneración (85,86). La vasoconstricción arterial secundaria al aumento de flujo portal puede comprometer el aporte de oxígeno (87), generándose una situación de hipoxemia que promueve la respuesta inflamatoria (88).

El aumento del flujo portal es un importante desencadenante para el inicio la regeneración hepática (89). Sin embargo, un flujo portal excesivo, produce daño sobre el sinusoides y hemorragias en el tejido conectivo, que pueden disecar el parénquima, además de las posibles lesiones por disminución del flujo arterial (90). Por ello se ha intentado definir qué flujo portal es el responsable de que se desencadene el SFSS o el FHPH. En el campo del trasplante hepático se observó que un flujo portal mayor de 300 ml/min/100gr se relaciona con una incidencia significativamente mayor de SFSS (91). En otras experiencias en trasplante se ha observado que flujos portales a partir de 250 ml/min/100g, podrían desencadenar la lesión histológica del SFSS, siendo preciso al superar este límite, tomar medidas terapéuticas (91,92). En estudios experimentales en cerdos se ha identificado que el aumento del flujo portal, mayor de 5,6 veces de su basal, lleva a la ausencia de regeneración (74).

El aumento de la PP es necesario para la regeneración hepática. Por el contrario, una PP excesiva, puede producir que el proceso de regeneración se realice de forma ineficaz, con una mayor activación de la respuesta inflamatoria y disminución de la supervivencia (93). En un estudio de trasplante de donante vivo se observó que una PP mayor de 20 mmHg, producía un aumento de factor de crecimiento hepatocitario (HGF), con menores niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Ésto generaba un crecimiento hepático inadecuado por falta de vascularización y peores resultados (94). Una PP mayor de 20 mmHg post-reperfusión en trasplante, se ha relacionado también con el desarrollo de ascitis, coagulopatía e hiperbilirrubinemia (95). Más tarde, en un estudio de 277 paciente operados de hepatectomía se identificó la PP durante el postoperatorio precoz, como predictor independiente de mortalidad y fallo hepático a los 90 días (96).

2.2.3. OTROS FACTORES

Existen otros factores que también influyen en la aparición del FHPH o SFSS. Entre los factores de riesgo propios del paciente se encuentra el sexo masculino (56,71,97), la edad avanzada (55,56), la obesidad o la desnutrición (68,98–100), la diabetes (101,102) y un grado ASA alto.

La cirrosis disminuye la regeneración, por la disminución del factores de crecimiento hepatocitario y menor síntesis de ADN (87,103). El estadio en el que se encuentren los pacientes cirróticos, influye en los resultados de la cirugía hepática. Los pacientes con Child-Pugh A tienen una menor mortalidad hospitalaria tras una resección hepática que los Child-Pugh B o C (4.7 vs 21.3 %, $p<0.001$) (104). La esteatosis también es un factor de riesgo que incrementa

la morbi-mortalidad tras una resección hepática mayor. Tener más de un 30% de esteatosis, o la esteatohepatitis aumentan la mortalidad y el riesgo de complicaciones en cirugía hepática (105,106).

La quimioterapia neoadyuvante puede tener efectos hepatotóxicos que afecten a la capacidad de regeneración hepática. Más de ocho ciclos de quimioterapia neoadyuvante han resultado ser un predictor independiente de fallo hepático tras una resección hepática por metástasis de colon (60).

Para evitar la pérdida sanguínea en las grandes resecciones hepáticas se han realizado técnicas para reducir el sangrado como la maniobra de Pringle (107). Es importante limitar los periodos de isquemia a la que se somete el hígado y su posterior reperusión ya que pueden producir una lesión sobre el remanente que lleve a la disfunción hepática y aumente la morbimortalidad (108).

Otros factores como la colestasis, la trombocitopenia o el tipo de resección quirúrgica podrían influir también en el desarrollo del FHPH.

2.2.4. DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DEL FHPH

El diagnóstico del FHPH se basa en criterios analíticos y clínicos de rutina. Los test de coagulación, la bilirrubina, las enzimas hepáticas, la albúmina, y el estado ácido base son algunos de los análisis convencionales que se usan para valorar la funcionalidad del hígado en el postoperatorio. La presencia de fracaso renal, la hipotensión y las alteraciones neurológicas forman parte de la clínica que se puede presentar en el FHPH. El problema es que estos datos, a veces, no son fáciles de interpretar y complican un diagnóstico precoz del FHPH. El INR o el tiempo de protrombina (TP) y la bilirrubina a lo largo de los 3 a 7 primeros

días, son los criterios diagnósticos de esta entidad en las definiciones clásicas (54–56). Hyder et al. propusieron un nuevo score que asociaba el grado de complicaciones según la clasificación del Clavien-Dindo (109), con parámetros analíticos (bilirrubina, INR y creatinina) al 3º día postoperatorio (110). Este score parece ser bastante sensible y específico para predecir el riesgo de FHPH, aunque proporciona datos de forma tardía.

Existen otros test que nos pueden ayudar a valorar el postoperatorio de una resección hepática. Uno de ellos es el aclaramiento de verde de indocianina (ICG) que mide la reserva hepática funcional. Se trata de un tinte soluble en agua que es captado por los hepatocitos y se excreta casi por completo en la bilis. No tiene eliminación extrahepática ni recirculación enterohepática, lo que lo convierte en una buena medida de función hepática.

El uso del ICG se está extendiendo en la cirugía hepática para valorar la reserva funcional y predecir el FHPH (111). En varias publicaciones se establece que el aclaramiento de ICG asociado a la volumetría constituye un buen predictor de la evolución postoperatoria (63,112,113). Existen varios algoritmos preoperatorios que tienen en cuenta el aclaramiento de ICG para determinar el tamaño de la resección aceptable (114,115). En trasplante hepático, se ha observado que el ICG-PDR es un predictor preciso de disfunción del injerto y mortalidad (116). En este estudio, un ICG-PDR una hora después del trasplante de 10,8%/min, o un ICG-PDR menor de 10%/min a las 24 horas se relacionaron con peores resultados.

En resección hepática, existen varios estudios que correlacionan el aclaramiento de ICG en los primeros días del postoperatorio con el FHPH (117–119). En

particular, el grupo de De Liguori Carino et al., usó el ICG-PDR y observó una asociación entre los pacientes que sufrieron fallo hepático y valores de ICG-PDR más bajos en el primer día postoperatorio (119). Estos datos hacen que el ICG-PDR pueda ser un test de evaluación precoz de FHPH.

2.2.5. SMALL FOR FLOW SYNDROME (SFFS)

Las definiciones actuales de FHPH llevan a que el diagnóstico se realice de forma tardía. Las alteraciones analíticas se producen cuando la lesión hepática ya está instaurada lo que retrasa el tratamiento.

Por ello, actualmente se buscan datos que puedan aportarnos signos de alarma precoces que nos lleven a tomar medidas tempranas. Se han encontrado datos dinámicos que nos ayudan a valorar el postoperatorio temprano de una hepatectomía extensa. La monitorización de los flujos hepáticos y la PP tras la resección puede conducirnos a tomar medidas quirúrgicas en el intraoperatorio, que disminuyan el riesgo de FHPH (120–122).

Estos hallazgos han hecho que surja una nueva definición orientada al diagnóstico precoz del SFSS y FHPH, con el objetivo de tomar medidas de forma temprana. El “Small for Flow Syndrome” (SFFS), hace referencia al aumento de flujo portal observado ya en el intraoperatorio que lleva a la lesión histopatológica. Un aumento de PP mayor de 20 mmHg y/o un flujo portal mayor de 250 ml/min/100 g tras una hepatectomía extensa o un trasplante, debería hacernos tomar medidas terapéuticas tanto médicas como quirúrgicas, para intentar disminuir la lesión y evitar el FHPH (120).

Usando esta definición, el diagnóstico se realiza en el intraoperatorio al mismo tiempo que se está iniciando la lesión histológica y la respuesta inflamatoria, pudiendo prevenir o mitigar el desarrollo del FHPH desde el inicio.

Recientemente Gorliz creó otra definición unificada, que agrupa tanto el SFSS como el FHPH (121). Se trata del “Small for size and flow” syndrome (SFSF). Su definición pretende englobar tanto la importancia del tamaño del remanente hepático tras una hepatectomía, o del injerto pequeño en trasplante, como los cambios tempranos que se producen en los primeros momentos del procedimiento, y son responsables del inicio de la lesión histológica.

2.2.6. LESIÓN HISTOLÓGICA Y RESPUESTA INFLAMATORIA

Tal y como ya hemos ido explicando previamente, una resección hepática extensa conlleva la activación de una cascada fisiopatológica que puede comprometer el remanente hepático. Un lecho microvascular insuficiente asociado a una baja reserva funcional conlleva un aumento de la PP y flujo portal, hiperbilirrubinemia, coagulopatía y ascitis (52). Existen evidencias de que el aumento de flujo portal induce una lesión por hiperperfusión que incluye:

- Lesión histológica directa del lecho vascular por el hiperaflujo que se manifiesta por hemorragias en el tejido conectivo y lesión de las CESs (123,124).

- Activación de la respuesta inflamatoria que se manifiesta con el aumento de citoquinas y marcadores de lesión endotelial y parenquimatosa (125,126). El aumento de flujo produce un *shear stress* sobre el endotelio que a través de mecano-receptores promueve la expresión génica de mediadores inflamatorios y de adhesión (127).

Otras consecuencias de una hepatectomía extensa son: la hipofunción retículo-endotelial (128), la translocación bacteriana (129), la sepsis (130), y la isquemia hepática. Todas ellas, contribuyen al mal funcionamiento del órgano y aumentan la mortalidad precoz.

Se ha intentado describir la lesión histológica que se produce en el SFSS o FHPH. Entre los hallazgos que se han encontrado en la anatomía patológica tenemos la balonización de los hepatocitos con grandes mitocondrias edematosas, rotura de la pared del sinusoides y colapso del espacio de Disse (131). En un estudio de trasplante de donante vivo, se diferenció la lesión sinusoidal temprana de la tardía en el SFSS (90). Inicialmente, se observaron focos de denudación endotelial y hemorragias en el tejido conectivo, que disecaron el parénquima en los casos más graves. Más tarde, entre el día 10 y 20, los cambios que se apreciaban estaban relacionados con la reparación de los daños previos. La hipertrofia de las CESs y el crecimiento de los miofibroblastos favorecieron los focos de fibrosis. Esto asoció el cierre de la luz o recanalización de los pequeños vasos trombosados. Además, se encontró una desarterialización de aquellos injertos que fracasaron, probablemente por la activación de la HABR. La falta de circulación arterial indujo necrosis de los canalículos biliares, colangitis isquémica, fuga biliar y zonas de infarto parenquimatoso. Estos estudios en el seno de un trasplante pueden ser distintos de los observables en una hepatectomía porque incluyen grados variables de lesión de isquemia-reperfusión y/o de rechazo.

Se han diseñado varios modelos en animales, para observar la lesión asociada a una gran resección hepática. Nuestro grupo de investigación demostró que 5 minutos después de una resección del 80% en cerdos, podemos

observar edema intersticial, dilatación de los sinusoides y edema periportal (132). En otro modelo similar al nuestro, tras realizar una resección del 75% observaron hallazgos similares a los nuestros (75). Además, también observaron balonización de hepatocitos y áreas de necrosis. Al mismo tiempo, se observó un alto grado de mitosis lo que indicó un inicio de la regeneración. Sin embargo, cuando la resección realizada fue del 85%, el grado de mitosis disminuyó considerablemente, y aumentaron los cambios inflamatorios, la hemorragia intersticial y la necrosis. Similar a éste, en otro modelo en cerdos con una resección del 83%, la lesión encontrada asociaba cambios hidrópicos en los hepatocitos, edema, rotura del endotelio y ensanchamiento del espacio de Disse (133). Todos estos datos nos hacen concluir que, con una resección mayor del 75% podemos reproducir la lesión histológica que se produce en el FHPH.

2.2.6.1. Respuesta inflamatoria post-hepatectomía

Tras una hepatectomía extensa el organismo y en particular el hígado, ponen en marcha una serie de mecanismos que pretenden mitigar el daño y mantener intactas sus funciones. El mismo estrés quirúrgico ha demostrado provocar una respuesta inflamatoria proporcional a la magnitud de la agresión provocada (22). Para ello se ponen en marcha complejas vías de señalización en las que participan diferentes estirpes celulares, receptores inespecíficos pertenecientes a la inmunidad innata, sistema de complemento, sistema de la coagulación, citoquinas, proteínas y radicales libres de oxígeno y nitrógeno. El estrés quirúrgico por el trauma, el menor tamaño del remanente, el aumento de PP y de flujo portal y posiblemente, la baja disponibilidad transitoria de oxígeno por los tejidos, tienen un papel importante en el inicio de la misma. Un modelo en cerdos observó, que el tamaño de la resección se relaciona con la magnitud

de aumento de la PP, y a su vez, modifica la expresión génica. El grupo con resección del 75% presentó mayor PP y mayor expresión de genes relacionados con el estrés oxidativo, la vía del NO y la apoptosis (126).

El aumento de presión y flujo portal produce un deterioro del lecho microvascular por el estrés al que es sometido (132). Se produce entonces una lesión en el endotelio, y se activan las CKs induciendo la liberación de citoquinas (134). En su membrana existen receptores inespecíficos (PRRs) que reconocen patrones microbianos y no microbianos (PAMPs y DAMPs) que desencadenan la expresión de genes para la producción de citoquinas. Inicialmente se pensó que la activación de la respuesta inflamatoria hepática se relacionaba con el aumento de lipopolisacáridos (LPS) producidos por las bacterias intestinales (129,135,136). En respuesta al aumento de LPS se generaba TNF- α que podría activar las CKs. Hoy en día se conocen otros DAMPs que pueden desencadenar también la respuesta inflamatoria en condiciones estériles, sin necesidad de patógenos (137). Además, la producción del TNF- α desde otros órganos podría tener su papel en la activación de respuesta inflamatoria a nivel local hepática.

La función de las CKs es proteger al hígado de agresiones. Las CKs al activarse, pueden producir citoquinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α), eicosanoides, radicales libres de oxígeno, NO y factor activador de plaquetas (138). Al unirse los ligandos a los "*toll-like receptors*" (TLRs) en las CKs, se activan diferentes vías intracelulares que promueven la transcripción de genes proinflamatorios. Tanto la IL-1 β como el TNF- α , promueven la producción de más citoquinas proinflamatorias (IL1, IL-6, IL8, MCP) (139). La IL-8, MIP-2 y MCP entre otras, son fundamentales en el reclutamiento de neutrófilos, monocitos y células

linfoides en el sinusoides y favorecen la expresión de Mac-1 en su superficie activándolos (140). Tanto el TNF- α como la IL-1 β a través del NF-kB, favorecen la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 en la superficie de las células endoteliales, permitiendo el paso de los neutrófilos al parénquima hepático. Por lo tanto, la IL-8 promueve el reclutamiento y acumulación de los neutrófilos en el sinusoides, que ante la presencia de ICAM-1 sobre la superficie de las CESSs, infiltran el parénquima hepático (141). Los neutrófilos liberan citoquinas, proteasas y radicales libres que favorecen el estrés oxidativo y lesionan el parénquima hepático (142,143). A las 24 horas de la hepatectomía se pueden observar infiltrados periportales de polimorfonucleares y pequeñas zonas de necrosis a su alrededor (144). Las células necróticas también favorecen la liberación de proteínas quimiotácticas de neutrófilos (145,146) y pueden sensibilizar a los macrófagos para aumentar la producción de citoquinas proinflamatorias y perpetuar así el estado inflamatorio (147,148). Además, el TNF- α puede inducir apoptosis a través de los radicales libres de oxígeno (149). Al mismo tiempo también se produce una contraregulación desde los monocitos, células dendríticas (CDs) y las mismas CKs con el aumento de citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10), que tienden a balancear la situación (150,151). La IL-4 causa un descenso en la liberación de IL-1, TNF- α e IL-8. La IL-10 desde las CDs y CKs reduce la producción de IL-6, TNF- α y ROS (152).

2.2.6.2. *Hepatostat*

El hígado tiene un sistema de regulación que intenta mantener las funciones homeostáticas intactas a pesar de la reducción de su tamaño. A este sistema se le conoce como hepatostat (85). En un trabajo en ratas sobre genes

de expresión precoz se ha observado que en grandes resecciones (90%), se activan las vías de señalización para la regeneración, proliferación, estrés celular y lesión y se inhiben aquellas relacionadas con el metabolismo y homeostasis (153). El hepatostat prima la regeneración de los hepatocitos frente a las funciones de detoxificación y síntesis. La consecuencia directa es que un remanente pequeño no pueda suplir correctamente sus funciones dado que muchos hepatocitos se encuentran en mitosis. Por tanto los hepatocitos funcionales se encuentran sometidos a un estado de estrés catabólico (154). La depleción de ATP secundaria al estrés, lleva a un deterioro de la respiración mitocondrial y producción de más radicales libres (155).

La suma de la activación de las CKs, CESs, infiltrado de macrófagos y neutrófilos y el estrés oxidativo por un remanente insuficiente, pueden perpetuar la respuesta inflamatoria y agravar la lesión.

2.2.6.3. Lesión por isquemia-reperfusión

Las maniobras de control de la hemorragia como el Pringle (clampaje en el hilio de porta y arteria hepática), tienen como objetivo disminuir las pérdidas hemáticas asumiendo tiempos de isquemia transitorios. El clampaje intermitente parece haber mejorado los resultados sensibilizando a la hipoxia con clampajes de menor duración y permitiendo la circulación durante pequeños periodos de tiempo. Aún así, la limitación del aporte de oxígeno al tejido hepático por la manipulación asociada a la pérdida de sangre que disminuye su disponibilidad, pueden llevar a una lesión por hipoxia (156). Se ha observado que la disfunción bioenergética mitocondrial post-hepatectomía está relacionada con los tiempos de clampaje largos especialmente aquellos mayores de 20 minutos (157). La

deprivación de oxígeno activa el sistema de complemento y la coagulación, genera metabolismo anaerobio y radicales libres de oxígeno que sensibilizan al endotelio, favoreciendo el reclutamiento leucocitario, la expresión de proteínas y la producción de citoquinas proinflamatorias (158,159). La reperfusión posterior puede aumentar la lesión de la isquemia, produciendo más radicales libres de oxígeno y favoreciendo la producción de más citoquinas, lo que perpetúa la respuesta inflamatoria desembocando en lo que se conoce como lesión por isquemia reperfusión (51,160). La activación endotelial unida a la disfunción mitocondrial relacionada con el aumento de estrés oxidativo se asemeja al mecanismo fisiopatológico por el que otras entidades como la sepsis llevan al SDMO (161).

Por otro lado, si los hepatocitos son privados de oxígeno y nutrientes el suficiente tiempo se produce un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa conduciéndolos a la muerte celular. Se producen alteraciones hidroelectrolíticas, las células se edematizan y se rompe su membrana, liberando proteínas, radicales libres de oxígeno y ADN, potentes quimiotácticos que favorecen el daño (162,163).

2.2.6.4. Regeneración

Tras una hepatectomía extensa se inicia el proceso de regeneración hepática para poder realizar sus funciones de biosíntesis, metabolismo, depuración e inmunidad. En un experimento en ratas se observó que la regeneración es significativamente mayor cuando la hepatectomía excede el 70% y conlleva la entrada de los hepatocitos en el ciclo de reproducción celular (164). El proceso de regeneración se inicia precozmente tras la hepatectomía

(89,165). Para ello es necesario que los hepatocitos salgan de su estado quiescente (fase G0) y puedan entrar en el ciclo celular para llegar a la mitosis (G0-G1-S-G2-M). En este proceso se inician complejas vías de señalización y se activan cientos de genes (166). El aumento inicial de TNF- α e IL-6 son necesarios para la entrada en el ciclo celular ya que facilitan el paso de G0 a G1 (167). El TNF- α vía NF-kB favorece la liberación de IL-6 (34). La IL-6, a través de la vía STAT-3 promueve la transcripción de genes precoces. Tanto el TNF- α como la IL-6 tienen un papel dual ya que promueven la respuesta inflamatoria y la regeneración al mismo tiempo. A partir de este punto entra en juego el HGF que permite realizar el paso G1-S. Tras la hepatectomía se produce la proteólisis de plasminógeno en plasmina que activa las metaloproteasas (MMPs) y liberan el pro-HGF de la matriz a su forma activa HGF (168). El HGF induce la expresión de genes tempranos durante la regeneración hepática. Otros factores como el factor de crecimiento tumoral - α (TGF- α), factor de crecimiento epidérmico (EGF), la insulina, la hormona tiroides T3 y la norepinefrina, también estimulan la proliferación y facilitan el paso de G0-G1-S (89). La producción de interferón (INF) y factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β) se relacionan con la regulación y control del proceso y alcanzan su pico más tardíamente para limitar la proliferación excesiva (169).

La síntesis de ADN en los hepatocitos comienza a las 24 horas de la hepatectomía teniendo su pico a las 48 horas. La regeneración de las células endoteliales tiene un inicio más tardío (96 horas tras la hepatectomía) (89). Se produce VEGF en respuesta de la proliferación hepatocitaria y se inicia la síntesis de matriz extracelular y de nuevos vasos. Las células endoteliales invaden la placa de hepatocitos que se forman inicialmente en las zonas periportales.

Remanentes muy pequeños pueden tener un estímulo tan alto que impide que se pueda recomponer la arquitectura tisular normal (165,170). Las placas de hepatocitos inicialmente avasculares, no llegan a ser colonizadas por los vasos desembocando en la disfunción de los hepatocitos isquémicos. Los hepatocitos pueden necrosarse promoviendo la liberación de sustancias citotóxicas, radicales libres, y citoquinas proinflamatorias como la IL-1 β . Ninomiya, observó que modulando el estímulo regenerador inicial con un inhibidor de la vía MAPK mejoraba los resultados del remanente hepático en ratas (170).

2.2.6.5. *Resumen*

En definitiva, el FHPH se debe a trastornos de la microcirculación hepática sumados a un metabolismo acelerado de los hepatocitos funcionales. El tamaño del remanente hepático, la calidad previa del órgano, y la magnitud de la presión y flujo portal influyen en el desarrollo del mismo. El mecanismo de lesión fundamental es el estrés oxidativo al que se someten los hepatocitos. La respuesta inflamatoria, el estado hipermetabólico, el probable déficit de oxígeno y la regeneración insuficiente o anárquica influyen sobre todo el proceso, siendo necesario modularlos para evitar el fracaso hepático, el SDMO y finalmente la muerte.

2.3. TRATAMIENTO Y MODULACIÓN DEL FHPH

El manejo del FHPH consiste fundamentalmente en un diagnóstico precoz y tratamiento de soporte. Ante un fallo hepático y tras excluir causas quirúrgicas con pruebas de imagen, debemos monitorizar tanto parámetros clínicos como analíticos para llegar a un diagnóstico. En el caso de diagnóstico incierto, sería necesario realizar una biopsia para determinar si existe colestasis intrahepática.

Ante un FHPH instaurado, debemos plantearnos si está indicado un trasplante y establecer un buen tratamiento de soporte. Las terapias puentes para llegar al trasplante aún no han obtenido suficiente evidencia científica para incluirlas en el tratamiento de rutina del FHPH.

Dada la falta de un tratamiento fácil y eficaz del FHPH los esfuerzos se dirigen a la prevención del mismo. Para ello, lo primero es realizar una buena planificación quirúrgica mediante pruebas de imagen individualizada para cada caso. En aquellas situaciones en que la patología sea extensa y se precise una gran resección se han planteado diferentes opciones encaminadas a aumentar el tamaño del remanente hepático futuro o modular la presión portal. Todas estas estrategias intentan aumentar el hígado funcional y minimizar los riesgos de padecer un FHPH.

La embolización portal (PVE), la cirugía en dos tiempos y la ligadura portal y transección parenquimatosa (ALPPS) son algunas de las técnicas que persiguen aumentar el remanente futuro (171,172). En un metaanálisis se evidenció que la ALPPS conseguía un mayor remanente futuro que la PVE aislada (173). Por otro lado, la PVE 24 horas antes de la cirugía, además de aumentar el remanente futuro, también ha conseguido una disminución del

aumento de la PP tras la resección y ha favorecido el flujo arterial hepático y la expresión de genes vasoprotectores (174).

Entre las técnicas quirúrgicas para reducir el hiperaflujo portal que se produce tras una hepatectomía extensa se encuentran tanto la esplenectomía como los shunts portosistémicos, demostrando ser efectivos modulando el flujo portal, favoreciendo la regeneración y mitigando la lesión por isquemia reperusión tanto en experimentación animal como en investigación clínica (92,175–179).

El uso de técnicas de preconditionamiento isquémico (PI) tanto directo como remoto han sido investigadas para prevenir la lesión por isquemia reperusión en cirugía hepática mayor y trasplante, observándose menor daño hepático (180–183).

Por último, diferentes fármacos se están investigando para mitigar el FHPH. Un metaanálisis que comparaba medidas farmacológicas dirigidas a reducir la lesión por isquemia reperusión hepática en cirugía hepática no pudo recomendar ninguna medida de forma rutinaria por falta de evidencia a pesar de que principalmente los corticoides obtuvieron buenos resultados (184). Otros fármacos como la somatostatina (185), la pentoxifilina (186), o la adenosina (187) han obtenido resultados prometedores.

2.3.1. ANESTESIA: PROPOFOL Y SEVOFLURANO

Los fármacos anestésicos también presentan propiedades más allá de sus efectos anestésicos que pueden influir sobre el desarrollo del FHPH. Actualmente se estudian nuevas propiedades, especialmente relacionadas con

la modulación de la inflamación y regeneración. El propofol y el sevoflurano, son dos de los hipnóticos más usados por su perfil de seguridad y la predictibilidad de su efecto anestésico y por ello nos interesan especialmente.

2.3.1.1. *Propofol*

El propofol es el hipnótico intravenoso más usado en la actualidad. Se usa tanto para inducción como mantenimiento de la anestesia. Su formulación es 2,6-disopropilfenol y pertenece al grupo de los alquilfenoles. Tiene una alta liposolubilidad y carácter hidrofóbico (188). Su pH es de 7 y tiene un pKa en el agua de 11. La formulación más usada en la actualidad es: propofol al 1%, aceite de soja al 10% y fosfolípido de huevo purificado al 1,2% agregados como emulsionante, con 2,25% de glicerol como agente de ajuste de la tonicidad e hidróxido de sodio para cambiar el pH. Además, lleva un añadido de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) por sus actividades bacteriostáticas.

In vivo, se une a proteínas plasmáticas, se metaboliza principalmente en el hígado y sus metabolitos se consideran inactivos. En él, se oxida y se conjuga para poder excretarse por el riñón. (189). Además existe también metabolismo extrahepático en otros órganos como el riñón (189). La excreción de propofol sin cambios en orina es menor del 1% y menor del 2% en heces.

Tras un bolo de propofol de $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ la hipnosis se instaura rápidamente, alcanzando el efecto máximo entre los 90-100 segundos. Su farmacocinética responde a un modelo tricompartmental. Su vida media de distribución inicial es de 2 a 8 minutos. Su vida media de eliminación puede llegar a ser de 60 horas (190).

La farmacocinética del propofol puede verse alterada por diversos factores (p. Ej., sexo, peso, enfermedad preexistente, edad, medicación concomitante...) (191,192). Debe ajustarse la dosis en función del volumen de distribución y el aclaramiento para cada franja de edad. La enfermedad hepática puede aumentar los volúmenes de los compartimentos central y estacional. Aunque el aclaramiento no varía, la semivida de eliminación se prolonga ligeramente, al igual que el tiempo de recuperación. En la práctica clínica tiene poca repercusión por lo que no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con enfermedad hepática (193).

El efecto depresor que presenta sobre la hemodinámica sistémica puede perjudicar a su propio aclaramiento dado que puede disminuir el flujo hepático (194). Altas dosis de propofol en bolo pueden llevar a un aumento mayor de lo esperado de su concentración en sangre.

En cuanto a la farmacodinamia del propofol, podemos observar efectos a diferentes niveles.

Efecto sobre el sistema nervioso central

Parece que sus efectos sobre el sistema nervioso central vienen mediados principalmente por el sistema gabaminérgico, aunque su mecanismo aún no está completamente descrito. Su efecto hipnótico lo realiza intensificando las corrientes de cloruro inducidas por el ácido γ -amino butírico (GABA)(195). A dosis bajas potencia la activación del canal iónico por GABA, mientras que a dosis altas activa de manera directa los canales del receptor GABA (196). Tiene acción antiemética por la disminución de los niveles de serotonina que produce

en el área postrema, probablemente a través de su acción sobre los receptores GABA.

In vivo el propofol produce vasoconstricción cerebral y disminuye el flujo sanguíneo cerebral. A pesar de este hecho, también disminuye el consumo de oxígeno cerebral por lo que la relación entre ambos se conserva. La reactividad cerebral al dióxido de carbono y la autorregulación se mantienen durante la infusión de propofol. El propofol disminuye la presión intracraneal (PIC) en pacientes con PIC normal o alta (197). Aunque no tiene un efecto de preconditionamiento directo, puede atenuar la excitotoxicidad mediada por glutamato (198) y podría ejercer efecto neuroprotector (199).

Efectos en el sistema cardiovascular

El propofol disminuye las presiones arteriales sistólica, diastólica y media durante la inducción de la anestesia. También produce una disminución del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares sistémicas (200).

El propofol presenta un efecto de vasodilatación sistémica y pulmonar. Esto se produce por una acción simpaticolítica rápida y un efecto vasodilatador directo. La simpaticolisis es más acusada en el lecho vascular venoso, lo que se traduce en un descenso de precarga y explica la mala tolerancia a la inducción con propofol de los pacientes con alteración de la relajación del ventrículo izquierdo.

El efecto inotrópico negativo del propofol es más controvertido. La disminución en el gasto cardíaco después de la administración de propofol puede ser el resultado de su acción sobre el impulso simpático hacia el corazón.

La frecuencia cardíaca no cambia significativamente después de una dosis de inducción de propofol. Debido a que los efectos depresores vasodilatadores y miocárdicos dependen de la concentración, una infusión continua de propofol reduce el consumo de oxígeno y sangre en el miocardio. Por lo tanto, es probable que se conserve la relación entre el suministro de oxígeno y la demanda de oxígeno en el mismo. Hay estudios que sugieren que el propofol es cardioprotector dependiente de dosis (201).

Efectos en el sistema respiratorio

El propofol produce depresión respiratoria dosis dependiente. La duración de la apnea dependerá de la dosis, la velocidad de infusión y los fármacos concomitantes. Reduce la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y la hipoxia.

Es broncodilatador en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; atenúa la broncoconstricción vagal (a bajas concentraciones); también la inducida por metacolina (a altas concentraciones); y parece tener una acción directa sobre los receptores muscarínicos (200). El propofol potencia la vasoconstricción pulmonar hipóxica, un efecto causado por la inhibición de la vasodilatación pulmonar mediada por canales de potasio ATP dependientes.

Efecto sobre el bloqueo neuromuscular

El propofol, como el tiopental, no mejora el bloqueo neuromuscular producido por los fármacos bloqueadores neuromusculares, sin embargo, a altas dosis consigue buenas condiciones de intubación. No desencadena hipertermia maligna y es una opción apropiada en pacientes con esta predisposición.

Efecto sobre la hemodinámica esplácnica y hepática

Como ya sabemos, el propofol es metabolizado principalmente en el hígado, aunque dado su alto aclaramiento, también tiene metabolismo extrahepático. Su efecto sobre la tensión arterial y el gasto cardiaco puede influir sobre el flujo hepático. Los mecanismos por lo que esto sucede son complejos. La inhibición simpática produce vasodilatación y disminución de las resistencias vasculares. Este mecanismo puede ser mediado por el bloqueo de los canales de calcio, la activación de canales dependientes de potasio o la estimulación de la producción de NO (202–206). En un estudio in vitro se observó, que el propofol producía un descenso del tono vascular dependiente de canales de potasio más acusado en los vasos arteriales que en los venosos (207).

En la medición de los flujos hepáticos se han observado diferentes resultados en varios modelos animales. La infusión de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de propofol en ratas no demostró variar los flujos hepáticos (208). En cambio, en otro estudio en ratas sí se ha observado un descenso de la presión arterial media que disminuyó de manera dosis dependiente unido al un descenso de las resistencias vasculares sistémicas sin afectación del gasto cardiaco. Paradójicamente se asoció a un aumento dosis dependiente del flujo de la arteria hepática y del flujo hepático total. Además, también se ha observado un aumento del 30 % en el flujo portal a dosis máxima de infusión de propofol y un descenso de las resistencias en el territorio esplácnico. El consumo hepático de oxígeno aumentó, pero fue compensado por el aumento de flujo hepático por lo que el porcentaje de extracción se vio inalterado (209). En conejos se ha evidenciado un aumento del flujo hepático y del flujo de la vena porta de forma tiempo dependiente, mientras que el flujo arterial se ha mantenido sin cambios

significativos (210). El aumento de consumo de oxígeno en ambos estudios, esta compensado con el aumento de flujo y parece responder al aumento de extracción hepática por un mayor metabolismo. Sin embargo, en otro estudio previo también en conejos, no se observaron diferencias ni en el flujo portal ni en el flujo de la arteria hepática tras un bolo de propofol a pesar de haberse observado un descenso en la presión arterial (211). Tampoco en perros el propofol ha inducido cambios sobre los flujos hepáticos aunque sí se ha objetivado un aumento del flujo carotideo y renal probablemente en relación con el efecto de su solvente sobre la vía NO-dependiente (212). Otro estudio en perros sí ha observado un aumento del flujo arterial hepático dosis dependiente acompañado de descenso de resistencias vasculares sin afectación del flujo portal (213). En resumen, el efecto del propofol sobre la perfusión hepática no esta claro, aunque muchos datos apuntan a que se produce un aumento del flujo hepático total posiblemente en respuesta a un aumento de consumo de oxígeno.

Efectos antiinflamatorios, antioxidantes e inmunomoduladores

El propofol ha demostrado tener propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e inmunomoduladoras que aparecen resumidas en Tabla 3. En el sistema inmunitario actúa alterando las funciones de neutrófilos y monocitos, incluyendo la quimiotaxis, fagocitosis, producción de radicales libres de oxígeno y su polarización (214–216). En un trabajo en investigación clínica se observó que el propofol aumentaba el recuento de leucocitos, neutrófilos y NKs al mismo tiempo que disminuía la actividad de los mismos. Además disminuía el recuento de linfocitos T a costa de los CD8 (217). En neurocirugía se objetivó que el propofol mantenía la relación Th1/Th2 mientras que el isoflurano la descendía. El estudio

concluyó que el propofol atenúa los efectos nocivos de la respuesta inmune secundaria al estrés (218).

PROPOFOL

Células inmunes	Leucocitos	Aumenta su contejo
	Neutrófilos	Aumenta su contejo, pero disminuye quimiotaxis, su función fagocítica y la generación de radicales libres
	Monocitos/macrófagos	Disminuye su función fagocítica y la generación de radicales libres
	<i>Natural killer</i> (NK)	Aumenta su contejo, pero disminuye su citotoxicidad
	Linfocitos T CD4	Aumenta su contejo. Aumenta/disminuye Th1
	Linfocitos T CD8	Disminuye su contejo
	Linfocitos B	
	Plaquetas	Inhibe agregación plaquetaria
Mediadores inflamatorios	IL-1 β	Aumenta/ disminuye nivel plasmático
	IL-2	Disminuye su producción
	IL-4	
	IL-6	Aumenta/disminuye su nivel plasmático
	IL-8	Aumenta/disminuye su nivel plasmático
	IL-10	Aumenta/disminuye su nivel plasmático
	TNF- α	Disminuye su nivel plasmático
	MCP-1	
	ICAM-1	
	NF-kB	Reduce su expresión en isquemia reperusión
Otros efectos	Antioxidante	Elimina radicales libres y disminuye la peroxidación lipídica,
	NO	Aumenta NO por NOS constitutiva y disminuye iNOS

Tabla 3. Efecto antioxidante, antiinflamatorio e inmunomodulador del propofol. Colucci 2013, Marik 2005, Aamri 2017, Vasileiou 2009, Schneemilch 2005 (217,224–227)

In vitro se ha observado la capacidad del propofol de eliminar radicales libres (219), los cuales son un importante mecanismo de lesión en los procesos inflamatorios, la sepsis o la lesión por isquemia reperusión. Se han demostrado sus propiedades antioxidantes tanto *in vitro* como *in vivo* disminuyendo los productos secundarios de la peroxidación lipídica y eliminando radicales libres (220,221). Sin embargo, este efecto se ha visto a dosis muy superiores a las de la práctica habitual. Parece que estas propiedades se deben a su similitud estructural con la vitamina E, antioxidante endógeno, el cual se une a la membrana celular e inhibe la peroxidación lipídica. También se ha comprobado

que el propofol elimina peroxidonitritos a dosis habituales en la clínica, evitando así su efecto tóxico (222). Otro mecanismo protector del propofol ha sido la reducción de la actividad de la glutatión peroxidasa, produciendo un aumento de la glutatión reductasa y transferasa. De esta manera aumentan los depósitos celulares de glutatión reducido y la actividad antioxidante (223).

Por otro lado, también se han observado efectos antiinflamatorios. En un estudio in vitro donde se exponía sangre de voluntarios sanos a LPS en presencia o no de propofol, se observó que el propofol incrementa la expresión de TNF- α en células mononucleares a dosis altas de propofol (228). En otro estudio in vitro de varias estirpes celulares porcinas a las que se les sometía a hipoxia, se ha observado que el propofol reducía frente al sevoflurano los radicales libres de oxígeno en miocitos y monocitos, y la expresión de TNF- α , en miocitos coronarios y monocitos pero no en miocitos aórticos (229).

En macrófagos expuestos a LPS el propofol ha demostrado reducir el estrés oxidativo disminuyendo la producción de NO vía iNOS (230). Por un lado, estimula la producción de NO constitutivo, favoreciendo la vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria, mientras que, al mismo tiempo inhibe a la iNOS evitando la formación de radicales libres en presencia de LPS, disminuyendo el estrés oxidativo y la formación de citoquinas inflamatorias (227,231).

En modelos animales de sepsis el propofol ha presentado un efecto antiinflamatorio suprimiendo la cascada de citoquinas (TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-10) (232,233). En otro trabajo de sepsis en ratas, el propofol ha demostrado tener un efecto protector frente LPS reduciendo la apoptosis de los hepatocitos por

inhibición de la producción de TNF- α por las CKs (234). En este trabajo se comparaba propofol con intralipid demostrando un papel modulador más favorable para el propofol. En situaciones de estrés oxidativo como es la isquemia reperusión, puede reducir la expresión de NF-kB, disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias (235). En este mismo trabajo el propofol también reducía la expresión de NO sintetasa y disminuía la peroxidación lipídica en riñón secundaria al infiltrado leucocitario. En otro trabajo en pacientes quirúrgicos el propofol disminuyó los niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF- α por la inhibición de la iNOS (231). En un estudio en pacientes de cirugía cardiaca el propofol tuvo efecto antiinflamatorio aumentando los niveles de γ -tocoferol tanto *in vitro* como *in vivo*, reduciendo la actividad de la COX-2 (236). La combinación de propofol con anestésicos inhalados ofrece una buena estrategia de pre-condicionamiento y post-condicionamiento en pacientes programados para cirugía de bypass coronario. El pre-condicionamiento de isoflurano, cuando se combina con el post-condicionamiento de propofol, actúa de forma sinérgica para atenuar la lesión de reperusión miocárdica post-isquémica (237). En histerectomía abdominal el propofol aumenta los niveles plasmáticos de IL-10 sin alteración de los niveles de las citoquinas proinflamatorias. Así, establece un balance más equilibrado entre citoquinas pro- y antiinflamatorias (238).

Como en otros campos, también en cirugía hepática se investigan las propiedades inmunomoduladoras y el grado de lesión hepática ante la exposición al propofol (Anexo I).

El propofol ha demostrado beneficios en modelos animales de isquemia-reperusión hepática. Un modelo experimental en ratones a los que se les ha

sometido a 30 minutos de isquemia hepática con posterior perfusión, el propofol ha atenuado la respuesta inflamatoria y ha mitigado la apoptosis frente al pentobarbital, presentando menores niveles de citoquinas como el TNF- α y caspasa-3. Además se ha observado un aumento de la relación Bcl-xL/Bax, reguladores de la apoptosis (239). Otro modelo de isquemia perfusión hepática en ratas ha obtenido resultados similares (240). El propofol ha promovido la proteína Bcl-2 y ha evitado la traslación nuclear de la Bax. Ambas proteínas regulan la muerte celular programada. Además, se ha observado que el propofol suprimía la GSK-3 β mitocondrial promoviendo o preservando su fosforilación en Ser9, restringiendo así, la apertura de poros en la membrana mitocondrial punto clave en la apoptosis. A nivel inflamatorio, parece que su acción sobre la GSK-3 β , evita la activación de la vía NF-kB y disminuye la producción de interleucinas inflamatorias (IL-12, TNF- α) (240). En un modelo de hepatectomía extensa en ratones también se ha evidenciado el efecto antiinflamatorio del propofol. La realización de una hepatectomía desencadena la respuesta inflamatoria con un aumento de citoquinas presentes tanto en la cascada inflamatoria como en la regeneración. En este estudio, el propofol ha mostrado un mejor perfil frente a la ketamina modulando el aumento de IL6, TNF- α e iNOS tras la hepatectomía (241) En ambos grupos aumentaron los marcadores de regeneración sin diferencias. Otro estudio en conejo donde se ha sometido a los animales a una isquemia temporal del 70% del hígado, el grupo anestesiado con propofol presentó un menor pico de transaminasas y menor lesión histológica que los controles con intralipid (242). Por todo ello, parece que el propofol, puede ser beneficioso en situaciones de estrés hepático atenuando la respuesta inflamatoria secundaria y evitando la apoptosis.

2.3.1.2. Anestésicos inhalatorios: el sevoflurano

Los anestésicos inhalatorios son los únicos anestésicos administrados por vía pulmonar. Entre ellos, los más usados son: el sevoflurano, el desflurano y el isoflurano. La diferencia más importante entre ellos es que sevoflurano y desflurano son menos solubles en sangre que el isoflurano, lo que permite una inducción más rápida y una recuperación precoz.

El sevoflurano, es un anestésico volátil en forma de líquido. Su formulación se basa metil-isopropil-éter completamente fluorado con 7 átomos de flúor. Es el anestésico halogenado de más reciente aparición, y es ampliamente usado para toda clase de cirugías.

Como otros anestésicos inhalatorios se trata de un fármaco muy liposoluble y de carácter hidrofóbico. Su coeficiente de partición sangre/gas es de 0,62 (243) y su solubilidad no se altera con la edad. Dado que su solubilidad en sangre es muy baja, aumenta rápidamente su concentración alveolar (captación) llegando antes a la situación de equilibrio. Al cesar el suministro de gas también disminuye rápidamente su concentración. Esto hace que el despertar sea precoz, característica necesaria para un hipnótico ideal. Su concentración alveolar mínima (CAM) varía con la edad, siendo mayor en niños y menor en los ancianos. El valor de su CAM está entre 1,8% y 2,2%. La CAM también se reduce con la administración concomitante de opioides.

Su metabolismo es escaso en hígado a través del citocromo p-450 2E1. Sus metabolitos más importantes son el hexafluoroisopropanolol (HFIP), iones de fluoruro inorgánico y dióxido de carbono. La desfluoración renal se ha relacionado con toxicidad renal en otros halogenados como el metoxiflurano. Sin

embargo, no se ha observado toxicidad con el sevoflurano. Además, el HFIP no se relaciona tampoco con hepatitis inmunomediadas como ocurre con un producto de degradación del halotano. Varias publicaciones han descartado que produzca daño hepático incluso en cirugía hepática (244–246). Su eliminación es principalmente pulmonar y en un pequeño porcentaje (2-3 %), lo hace por el riñón en forma de sus metabolitos.

En cuanto a su farmacodinámica presenta las siguientes propiedades:

Efectos en el sistema nervioso central

El sevoflurano deprime la actividad electroencefalográfica de forma dosis dependiente y no provoca actividad convulsiva. Esto provoca un descenso el consumo de oxígeno. Al mismo tiempo produce un discreto aumento del flujo sanguíneo cerebral y de la PIC similar a lo que sucede con el isoflurano. A altas dosis puede alterar la autorregulación cerebral.

Efectos hemodinámicos y cardiovasculares

El uso del sevoflurano a las dosis anestésicas habituales no modifica la frecuencia cardíaca. En voluntarios sanos se observó la gran estabilidad hemodinámica de este agente entre 0,4 y 1,2 CAM (247). Al igual que el resto de anestésicos volátiles, el sevoflurano también produce un descenso de la presión arterial sistémica en función de la CAM. El descenso de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) es menor que el de otros halogenados y no sensibiliza el miocardio al efecto de las catecolaminas. Posee efecto inotrópico negativo y lusotrópico negativo por inhibición de la actividad simpática, con su correspondiente disminución del gasto cardíaco, aunque en pacientes sanos

tiene poca relevancia (248,249). El sevoflurano carece de propiedades vasodilatadores de las arterias coronarias, lo que determina que a dosis clínicas no se produzca “robo coronario” como ocurre con otros halogenados.

Efectos sobre el aparato respiratorio

El sevoflurano produce depresión respiratoria de forma dosis dependiente con disminución del volumen corriente. La disminución del volumen minuto es menos acusada por el aumento de la frecuencia respiratoria compensatoria.

No es irritante de la vía aérea, por lo que es ideal para las inducciones inhalatorias en niños y adultos. Es broncodilatador y puede revertir el laringoespasma y el broncoespasmo. Produce relajación del músculo liso bronquial tanto de forma directa como indirecta. Por un lado, reduce la contractilidad del músculo liso y por otro inhibe las vías reflejas neurales.

Efecto sobre el bloqueo neuromuscular

Potencia la acción de los relajantes neuromusculares no despolarizantes. Además, produce relajación de la musculatura lisa uterina. No se recomienda su utilización en caso de susceptibilidad de Hipertermia Maligna.

Efectos renales

Con el sevoflurano el flujo sanguíneo renal no se ve comprometiendo siempre que se mantenga una TAM superior a 70 mmHg. Puede aumentar levemente la diuresis debido a alteraciones tubulares, disminuyendo de la capacidad de concentración de la orina.

Efectos sobre la hemodinámica esplácnica y hepática

Todos los anestésicos inhalatorios disminuyen el flujo hepático total (250) mediante una reducción dosis dependiente de la resistencia vascular portal y de la circulación esplácnica (251). A nivel hepático, reduce el flujo portal a la par que aumenta el flujo desde la arteria hepática, lo que mantiene constante el aporte de oxígeno a los hepatocitos. En varios modelos en perros se han comparado los efectos de los diferentes anestésicos inhalatorios observándose que el sevoflurano mantiene el flujo arterial hepático y disminuye el flujo portal cuando se supera el valor de 1 CAM. Aún así, no se alteró la relación entre el aporte y el consumo de oxígeno ni la HABR (252,253). Más tarde se ha corroborado este efecto sobre la circulación hepática de nuevo en perros. El sevoflurano producía hipotensión relacionada con la supresión de los barorreceptores arteriales sin afectación de la perfusión hepática (254). Según los estudios publicados, el sevoflurano mantiene o reduce el flujo hepático total sin alterar la relación entre el aporte y el consumo de oxígeno.

Efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores

Los anestésicos inhalatorios, y en particular el sevoflurano también presentan propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras recogidas en la Tabla 4. A nivel celular disminuye el número total de linfocitos y monocitos a la vez que aumenta los NKs temporalmente (217,255). También modifica las poblaciones de los linfocitos T helper aumentando Th2 y disminuyendo Th1.

En un modelo in vitro de sepsis se ha observado como el sevoflurano de manera dosis independiente, modula el inicio de la respuesta inflamatoria y mejora la viabilidad celular, produciendo menores niveles de TNF- α e IL6 (256).

Resultados similares se consiguieron con sevoflurano al exponer células epiteliales a LPS. Con el sevoflurano se obtuvo una menor expresión de MCP-1, ICAM-1 e iNOS, lo cual, se traduce en una menor activación inmunitaria (257). Otro anestésico halogenado como es el isoflurano ha demostrado modular a bajas dosis la respuesta inflamatoria secundaria a Zymosan, derivado fúngico, a través de la disminución de la producción de radicales libres de oxígeno. Wang planteó que la reducción de los mismos podría producir la inhibición de la vía transcripcional MAPK p38 y NF- κ B de las CKs (258). En células Th1, tanto el sevoflurano como el isoflurano demostraron atenuar la respuesta inflamatoria secundaria a TNF- α mediante una disminución de la traslocación del NF- κ B al núcleo, lo que conllevó un descenso de la liberación de IL-8 (259). En un modelo in vitro de células de túbulo renal tanto humanas como porcinas a las que se les sometía a condiciones de estrés oxidativo con TNF- α y peróxido de hidrogeno, el pretratamiento con sevoflurano protegió de la necrosis y mitigó la inflamación disminuyendo la translocación nuclear de factores de transcripción como son el NF- κ B y la proteína activadora 1 (260). Además redujo la expresión secundaria de TNF- α , ICAM-1 y MCP-1 (260). En otro estudio in vitro en tejido de células de endotelio umbilical humano se observó que el sevoflurano a 1 CAM disminuía la activación de los polimorfonucleares ante una situación de estrés oxidativo (261). Previamente se había demostrado en corazones de cobaya aislado a los que se les sometía a isquemia y posterior perfusión que los anestésicos volátiles reducen la adhesión de neutrófilos y migración de los mismos, modulando así la respuesta inflamatoria (262). También en corazón de cobaya sometido a isquemia perfusión se ha demostrado que el preconditionamiento o

postcondicionamiento precoz con sevoflurano atenúa la degradación del glicocálix y mitiga la lesión (263).

SEVOFLURANO

Células inmunes	Leucocitos	Aumenta su conteo
	Neutrófilos	Disminuye el conteo y su adhesión. Disminuye la liberación de citoquinas (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10). Inmunosupresión de NO revertida
	Monocitos/macrófagos	Disminuye el conteo
	Natural killer (NK)	Aumenta temporalmente el conteo, pero disminuye su citotoxicidad y liberación de citoquinas como TNF- α
	Linfocitos T CD4	Menor conteo. Aumento de Th2 y descenso de Th1
	Linfocitos T CD8	Disminuye su conteo. Promueve la inmunidad celular
	Linfocitos B	Disminuye su conteo
	Plaquetas	Disminuye/incrementa agregación plaquetaria inmune
Mediadores inflamatorios	IL-1 β	Disminuye su nivel plasmático
	IL-2	
	IL-4	No efectos
	IL-6	Incrementa/ disminuye su nivel plasmático
	IL-8	Disminuye su nivel plasmático
	IL-10	Aumenta/disminuye su nivel plasmático
	TNF- α	Aumenta/disminuye su nivel plasmático
	MCP-1	Disminuye su nivel plasmático
	ICAM-1	Disminuye su expresión
	NF-kB	Disminuye su traslocación nuclear en situaciones de estrés oxidativo
Otros efectos	NO	Aumenta/ disminuye iNOS

Tabla 4. Efecto antiinflamatorio e inmunomodulador del sevoflurano. Colucci 2013, Stollings 2016, Aamri 2017, Schneemilch 2005, Mikrou 2016, Granja 2016 (217,224,226,269–271)

En diversos estudios experimentales se han observado estos efectos en animales. En un modelo en ratas de preconditionamiento con sevoflurano o isoflurano en isquemia reperusión cerebral se observó que el sevoflurano disminuía los niveles sanguíneos de TNF- α , IL-6 e IL-1 β y aumentaba las enzimas antioxidantes. Al mismo tiempo favorecía la expresión de proteínas antiapoptóticas y disminuía las proapoptóticas (264). En varios modelos de sepsis en roedores, el sevoflurano mitigó la respuesta inflamatoria con menores niveles de citoquinas proinflamatorias y aumentó la capacidad antioxidante

(265,266). Un modelo de autotrasplante pulmonar en cerdos encontró que el preconditionamiento con sevoflurano reduce la respuesta inflamatoria hepática derivada de la lesión por isquemia reperusión. El grupo sevoflurano presentó menor expresión de TNF- α , L-1 β y NF-kB acompañados de una reversión del descenso de IL-10 la cual se produce en la LIR pulmonar (267). Otro modelo en cerdos de preconditionamiento con sevoflurano en isquemia reperusión pulmonar también demostró un descenso de la respuesta inflamatoria (268).

También se ha descrito un efecto cardioprotector en el preconditionamiento con sevoflurano, que atenúa la lesión cardíaca en el proceso de isquemia-reperusión al disminuir la expresión de mediadores inflamatorios al evitar la traslocación del NF-kB al núcleo (272). Varios estudios han implicado a los canales de potasio ATP dependientes de la membrana mitocondrial y del sarcolema, al calcio mitocondrial, a los radicales libres y a la protein-kinasa C en el mecanismo de protección del preconditionamiento anestésico aunque todavía no está completamente definido (273,274). Todos estos datos indican, que en aquellas situaciones que promueven la inflamación, el sevoflurano puede mitigar la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo.

Los anestésicos volátiles y el sevoflurano en particular han demostrado modular también la respuesta inflamatoria a nivel hepático (Anexo I). En 1996 Imai et al. ha observado como el isoflurano, halotano y sevoflurano podían reducir la lesión por isquemia-reperusión hepática temprana (275). Un estudio más reciente en ratas muestra que el preconditionamiento con sevoflurano protege de la lesión por isquemia reperusión hepática frente al pentobarbital (276). En el estudio se observa que los grupos con sevoflurano tuvieron menores niveles de transaminasas y de marcadores oxidativos independientemente de la

dosís. Otro estudio en ratas que ha comparado el condicionamiento con isoflurano, sevoflurano frente a controles en isquemia reperusión hepática, obtuvo un perfil más favorable para el sevoflurano. Las ratas anestesiadas con sevoflurano recuperaban mejor el flujo hepático durante la reperusión, mantenían menores niveles de enzimas hepáticas y tenían una tendencia a menor liberación de IL-1 β y TNF- α en sangre. Además, este mismo grupo presentaba en tejido menor lesión, menor cantidad de derivados de la peroxidación lipídica y mantenía mejor la carga energética de ATP (277). En trasplante hepático, otro modelo experimental en ratas comparó el sevoflurano y el isoflurano. Los resultados indicaron un efecto protector a favor del sevoflurano con niveles inferiores de LDH y enzimas hepáticas en la solución de conservación, menores niveles de productos de oxidación lipídica en sangre y aumento de la expresión de NO en tejido hepático, lo que podría estar relacionado con su mecanismo de protección (278).

Actualmente, se están estudiando las vías moleculares por las que los anestésicos volátiles pueden ejercer efecto antiinflamatorio en cirugía hepática. El sevoflurano ha demostrado disminuir la activación leucocitaria y plaquetaria y la secreción de IL-6 en un modelo de isquemia-reperusión hepática en ratones (271). En este trabajo primero se comprobó *ex vivo* que el sevoflurano inhibía la agregación plaquetaria y de leucocitos. A continuación, se sometieron tres estirpes diferentes de ratones a isquemia reperusión hepática. Aquellos ratones sin receptores de adenosina Adora 2b mostraron mayor conjugación plaqueta-neutrófilo, mayor secuestro y mayor liberación de citoquinas que aquellos ratones sin modificar tras la isquemia-reperusión. El efecto antiinflamatorio observado podría estar relacionado con los receptores de adenosina. En otro

modelo experimental de isquemia reperfusión hepática en roedores se obtuvo que el preconditionamiento con sevoflurano presentaba menor expresión de ICAM-1 que la anestesia con ketamina y xilazina (270). Además, también reducía las enzimas hepáticas y la LDH frente al grupo control. A pesar de estos datos, no hubo diferencias en la expresión de caspasa-3 y de daño histológico frente a los controles. Similar a los estudios previos, el sevoflurano redujo el pico de transaminasas, preservó la función mitocondrial en los hepatocitos y redujo la necrosis coagulativa en ratones sometidos a isquemia reperfusión hepática, frente a los controles anestesiados con ketamina (279). El estudio relacionó el mantenimiento de la función mitocondrial con la activación de los canales de potasio dependientes de ATP de la membrana mitocondrial, evitando así la sobrecarga de Ca intracelular y el daño secundario. Sin embargo, este estudio no obtuvo diferencias en los niveles de TNF- α , IL6 e IL 10 entre los grupos de estudio.

Por otro lado, también se ha planteado que el sevoflurano sea un protector endotelial. Un modelo experimental reciente de isquemia reperfusión hepática en ratas, evidenció que el sevoflurano mantenía el glicocálix impidiendo que los mediadores inflamatorios y células inmunes atravesaran el endotelio, atenuando la lesión hepatocelular (280) En este trabajo se comparaba sevoflurano y ketamina, con y sin isquemia reperfusión hepática. El sevoflurano atenuó el aumento de AST, ALT, y derivados de glicocálix (Heparan Sulfato y Syndecan) frente a la ketamina de manera tiempo dependiente. El grupo sevoflurano presentó menor lesión histológica y menor desprendimiento endotelial.

En investigación clínica un trabajo comparó sevoflurano-remifentanilo con desflurano en hepatectomía sin clampaje vascular. El trabajo obtuvo mayor

elevación de las enzimas hepáticas en los primeros días en el grupo anestesiado con sevoflurano asociado a un descenso de la albumina. También se observó un aumento de la creatinina en el día 3 y 30 de postoperatorio. En ninguno de los dos grupos hubo casos de fracaso renal o hepático (281).

Todos estos hallazgos nos llevan a pensar que el sevoflurano podría ser beneficioso en cirugía hepática.

2.3.1.3. Propofol vs sevoflurano: hemodinámica esplácnica y hepática

En un estudio experimental reciente en conejos, se ha observado que al someter a los animales a un periodo de isquemia hepática parcial de 90 minutos con posterior reperusión no se observaban diferencias en el flujo de la microvasculatura hepática entre el grupo anestesiado con propofol y el anestesiado con sevoflurano (282).

En investigación clínica en humanos, se ha observado un mayor flujo sanguíneo hepático en la anestesia con propofol frente a la anestesia con desflurano (283). En este estudio, han estimado el flujo hepático midiendo por ecografía el flujo de la vena hepática derecha y media y por ello despreciando el flujo por la vena hepática izquierda y las venas retrohepáticas, lo que resta fiabilidad a la medida. Esos autores plantearon la hipótesis de que el mayor flujo hepático con propofol, este relacionado con un mayor consumo de oxígeno hepático por aumento del metabolismo debido al propofol. En otro estudio en pacientes con hipertensión portal se observó que con desflurano disminuía el gradiente venoso trans-hepático (y por ello podría disminuir la presión portal) que en cambio no se modificaba con propofol (284).

2.3.1.4. *Propofol vs sevoflurano: respuesta inflamatoria en cirugía no hepática*

Dado que tanto el propofol como el sevoflurano tiene efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y citoprotectores es importante que conozcamos su habilidad para modular la respuesta ante el estrés quirúrgico (Anexo II) y los beneficios posibles que pueden tener uno sobre el otro. En cirugía menor el estrés quirúrgico es moderado y la respuesta inflamatoria asociada es limitada y con poca repercusión a largo plazo. En cambio, en cirugía mayor, pacientes con comorbilidades importantes, edad avanzada o predisposición genética tienen más riesgo de desarrollar una respuesta inflamatoria importante que puede variar el curso normal. Es ahí donde los fármacos anestésicos podrían jugar un papel importante modulando y mitigando la respuesta inflamatoria. Los agentes anestésicos (propofol e inhalatorios) influyen de forma significativa en los niveles de citoquinas de los pacientes sometidos a diferentes intervenciones quirúrgicas y pueden modular las reacciones inmunológicas e inflamatorias a través de la alteración de las vías de comunicación intracelular, modificando la respuesta de las citoquinas durante el perioperatorio (Tabla 3 y Tabla 4).

Varios estudios tanto en animales como en humanos han comparado la anestesia con propofol y sevoflurano obteniéndose resultados controvertidos (Anexo II). Un modelo experimental en cerdos a los que se les sometía a clampaje de aorta torácica, ha demostrado que el sevoflurano protege más frente a la lesión por isquemia reperusión que el propofol (285). El grupo sevoflurano ha presentado menores niveles en sangre de ALT, AST y LDH, y ha necesitado menor soporte de catecolaminas para mantener la estabilidad hemodinámica. Sin embargo, otros trabajos que han investigado en cerdos la modulación del

estrés oxidativo en el riñón tras clampaje aórtico han tenido resultados distintos. En ellos, se ha observado que el grupo sevoflurano ha presentado mayor nivel de citoquinas proinflamatorias en sangre (TNF- α e IL-1 β) acompañado de más signos de estrés oxidativo y de infiltrado leucocitario en el riñón respecto al grupo propofol (235,286). Uno de los artículos concluía que el propofol protegía del estrés oxidativo al modular el complejo NF-kB y la NOS (235). Un modelo de isquemia reperusión en cerdos a los que se les ha sometido a clampaje aórtico para colocar una asistencia cardiaca, no ha conseguido obtener diferencias en la producción de malondialdehído (MDA) y TNF- α . El autor justificó los resultados alegando que es posible que el tiempo de isquemia o los momento fijados de recogida de muestra pudiesen influir en el estudio (229).

Se ha comprobado en cerdos que el preconditionamiento con sevoflurano mitiga la lesión y reduce la circulación y expresión de mediadores inflamatorios en procesos de isquemia reperusión en pulmón (268). También en cerdos a los que se les somete a un auto trasplante pulmonar, el sevoflurano ha sido efectivo reduciendo los mediadores inflamatorios a distancia (TNF- α , IL-1 β , MCP-1, NF-kB) y los marcadores de necrosis (caspasa-3) (267).

En investigación clínica se ha observado que el propofol ejerce efecto antiinflamatoria frente al sevoflurano en cirugía cardiaca con bypass cardiopulmonar (236). Otro estudio también en cirugía cardiaca ha observado que el sevoflurano aumenta los niveles plasmáticos de IL-6 previo a la entrada en bomba extracorpórea frente al propofol por lo que atribuyó que el tipo de anestesia influía en el estrés quirúrgico. Tras el desclampaje los niveles de IL-6, IL-8 y TNF- α aumentaron en ambos sin hallarse diferencias entre los grupos

(287). Sin embargo, otro trabajo aleatorizado en cirugía de bypass coronario ha hallado resultados distintos. El sevoflurano atenuó la respuesta inflamatoria presentando menores niveles de IL-6 e IL-8 que el propofol tras la reperfusión. Además se ha acompañado de menores cifras de troponinas (288). En cirugía vascular mayor se ha observado que el sevoflurano disminuía los niveles plasmáticos de IL8 y MCP-1 y aumentaba los de IL-6 y MMP-9 a los 30 minutos de la intervención, respecto del propofol. No obstante, los niveles se igualaron en el día 1 del postoperatorio por lo que no se puede concluir beneficios de uno sobre el otro (289).

En humanos el condicionamiento con sevoflurano para cirugía de resección pulmonar con ventilación unipulmonar, ha presentado en sangre mayores niveles plasmáticos de IL-6 y TNF- α y menores de IL-10 que los pacientes anestesiados con propofol (290). El autor ha justificado los resultados relacionando el sevoflurano con edema, pérdida de surfactante y menor difusión de oxígeno. Sin embargo, en otro trabajo en cirugía pulmonar abierta se ha observado que el sevoflurano ejerce un efecto antiinflamatorio mayor que el propofol, con menores niveles plasmáticos de IL-6 y proteína C reactiva (291).

El propofol ha presentado un perfil más favorable que los anestésicos halogenados al obtener un balance más equilibrado entre citoquinas pro- y antiinflamatorias en histerectomía abdominal (238) y craniectomía (292). En esofaguectomía el propofol ha demostrado tener efecto más beneficioso que el sevoflurano al presentar niveles plasmáticos más bajos de IL-6 y TNF- α . Además los pacientes anestesiados con sevoflurano han presentado peores resultados en el miniMental atribuidos a lesión neurológica por mediadores inflamatorios (293). Otros trabajos en cirugía colorrectal e histerectomía abdominal no han

hallado diferencias en la circulación de citoquinas entre los dos anestésicos (294,295).

Ante la evidencia de que tanto el propofol como el sevoflurano tienen efecto inmunomodulador, y dada la controversia en la literatura publicada sobre los beneficios de uno sobre otro, no existe una recomendación suficiente para el manejo de la respuesta inflamatoria.

2.3.1.5. Propofol y sevoflurano en cirugía hepática: daño hepático y respuesta inflamatoria

A pesar de que ambos anestésicos han demostrado propiedades inmunomoduladoras, no hay evidencia clara de uno sobre otro en cirugía hepática. Se han realizado varios trabajos experimentales comparando sus efectos (Anexo I).

En un modelo de isquemia-reperfusión hepática en ratas, tanto el propofol como el sevoflurano demostraron tener un efecto antiinflamatorio (296). Ambos disminuyen la liberación y expresión de citoquinas IL-1 IL-6 y TNF- α mediadas por la vía de NF-kB y promovieron la liberación de IL10. Llama la atención que, aunque ambos son antiinflamatorios, el sevoflurano inhibe más la liberación de TNF- α y el propofol disminuye más la IL-1. También sendos fármacos protegen de la apoptosis actuando sobre la regulación de proteínas bcl-2, bcl-xl (antiapoptóticas) y bax, bak (proapoptóticas) que actúan en la vía de las caspasas, limitando a la apoptosis de los hepatocitos. Además, ambos presentaron efectos antioxidantes reduciendo la producción de NO y protegiendo de los radicales libres de oxígeno. En otro modelo experimental de isquemia reperfundición hepática en ratas, el propofol ha demostrado tener efectos

antioxidantes y antiapoptóticos no observados con el sevoflurano (297). En él, el propofol limitaba la disfunción mitocondrial y el aumento de radicales libres. Los autores pensaron que esta acción se debe a que mantiene el potencial de membrana mitocondrial evitando el estrés oxidativo y la aparición de poros transitorios que activan la apoptosis a través del factor inducible de hipoxia (HIF-1 α). Otro modelo experimental en conejos comparó el propofol y el sevoflurano, con y sin preconditionamiento isquémico en isquemia reperusión hepática. El trabajo halló que el sevoflurano mantenía mejor el aclaramiento hepático en la reperusión y atenuaba el aumento de lactato. El preconditionamiento isquémico fue beneficioso únicamente en el grupo propofol (282).

También se ha experimentado en animales superiores como el de nuestro modelo. Un trabajo en cerdos comparó el preconditionamiento con sevoflurano frente al preconditionamiento isquémico y controles anestesiados con midazolam y fentanilo. A los animales se les realizaba un clampaje del 70 % del hígado durante 40 minutos seguidos de 40 minutos de reperusión. El estudio concluye que el preconditionamiento con sevoflurano protegía del daño precoz mostrando niveles más bajos de proteína C reactiva y menor lesión hepática tras la reperusión (298).

En investigación clínica, se han observado beneficios del uso del sevoflurano como preconditionamiento farmacológico en resecciones hepáticas asociadas a Pringle frente a la anestesia con propofol. En este estudio, los niveles de transaminasas y las complicaciones graves fueron menores en el grupo con preconditionamiento (299). El mecanismo por el que justifican este efecto es la vía del NO. El sevoflurano favorece la liberación de NO y ayuda a mantener la circulación del lecho hepático. Sin embargo, la dosis de sevoflurano

que emplearon, es superior a la habitual en cirugía (1,5 CAM), lo que podría influir en estos resultados y les resta valor en su aplicación clínica. Además, el estudio incluye resecciones mayores y menores. Esto podría suponer un factor de confusión dado que la respuesta inflamatoria depende mucho del tamaño de la resección además del tiempo de isquemia. El mismo grupo en otro trabajo, también encontró beneficios del uso de sevoflurano como post-condicionamiento farmacológico demostrando obtener menor pico de AST, menores complicaciones y menor estancia hospitalaria en cirugía hepática asociada a Pringle (300). Sin embargo, de nuevo en el estudio se incluyeron resecciones mayores y menores y además la concentración de sevoflurano empleada fue muy superior a la habitual: 3,2%.

En otro estudio en humanos de preconditionamiento, Rodríguez et al. no encontraron beneficios con el preconditionamiento con sevoflurano frente a los controles anestesiados con propofol en cirugía hepática con clampaje intermitente ni con el grupo de preconditionamiento isquémico. El trabajo no obtuvo diferencias en los resultados bioquímicos (AST, ALT), histológicos, de marcadores de apoptosis (Caspasa-3) ni clínicos, y por lo tanto concluyó que tanto el preconditionamiento isquémico como anestésico tienen efecto similar al clampaje intermitente en cirugía hepática (156). A pesar de que el sevoflurano parece ser beneficioso como pre-condicionamiento y post-condicionamiento, varios trabajos han fallado en demostrar sus beneficios frente al propofol en cirugía hepática con clampaje vascular (301,302). En un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado de trasplante hepático los resultados obtenidos en función del anestésico propofol o sevoflurano no hallaron diferencias (303). Song et al. no pudo demostrar diferencias en el pico de transaminasas como marcador

de daño hepático a pesar de haber realizado el análisis en función del tamaño de la resección, el tiempo de isquemia, cuantía de sangrado y niveles de bilirrubina y transaminasas de base (301). Estos resultados pueden deberse a que no se ajustaron los resultados al grado de esteatosis (301). Slankamenac et al. ajustaron los pacientes por grado de esteatosis aunque el tipo de cirugía fue heterogénea, abarcando hepatectomías tanto mayores como menores (302). En este trabajo de condicionamiento ni el propofol ni el sevoflurano obtuvieron beneficios en marcadores de daño hepático (ALT, AST), estancia hospitalaria, estancia en UVI ni complicaciones.

También se ha comparado el propofol con otros anestésicos volátiles. Ko et al. comparó desflurano frente a propofol-remifentanilo en hepatectomía sin Pringle. (304). El grupo anestesiado con propofol tuvo un mayor aumento de TP y bilirrubina y alteraciones más acusadas de la función renal. Al no haber isquemia, se asume que la respuesta inflamatoria se relaciona con la pérdida de sangre y la hepatectomía en sí. En este trabajo el remanente hepático fue en torno al 40%, lo que se aleja de una hepatectomía extendida donde la respuesta inflamatoria podría tener más relevancia. Por su parte Laviolle, observó que propofol tenía un perfil más favorable que el desflurano en hepatectomía. El grupo anestesiado con propofol presentaba menores niveles plasmáticos de α -GST, indicador temprano de daño hepatocelular. En cambio, no observó diferencias en el pico de transaminasas entre los grupos (305). A pesar de que los grupos fueron comparables, abarcaron resecciones de diferentes tamaños lo que puede influir en los resultados. Dos trabajos de otro grupo de investigación compararon el isoflurano y el propofol en hepatectomía con Pringle en humanos (306,307). El primero comparó la analítica convencional y las complicaciones

durante la primera semana. Éste describe que aunque el isoflurano produce mayor alteración del INR, APTT, albumina y filtrado glomerular, no se observan diferencias clínicas significativas (306) En el segundo se observó que el isoflurano tenía más capacidad antioxidante durante todo el estudio. Sin embargo, se observaron mayores niveles de derivados de la peroxidación lipídica en el grupo isoflurano tras la hepatectomía. Esto podría indicar mayor actividad de radicales libres de oxígeno y por lo tanto mayor estrés oxidativo (307).

Un estudio en cirróticos consiguió un perfil más favorable del isoflurano frente al propofol en hepatectomía con clampaje vascular intermitente. El grupo isoflurano presentó menor aumento de las enzimas hepáticas y los leucocitos en los primeros días y menor nivel de IL-1 β , TNF- α y TNF- β (308). En resumen, los estudios publicados hasta ahora, tanto en animales como en humanos no nos permiten comprobar qué fármaco anestésico de los más empleados, propofol o sevoflurano, resulta más beneficioso durante la realización de una hepatectomía extendida.

3.JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN

El fracaso hepático post-hepatectomía (FHPH) o “Small For Flow Syndrome” (SFFS) continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en cirugía hepática. Cuando el remanente hepático es insuficiente, la microcirculación no es capaz de asumir el exceso de flujo portal y se produce hipertensión. Esto se traduce en congestión, edema sinusoidal y hemorragias en el parénquima inmediatamente después de la resección. Además, se genera una respuesta inflamatoria local y sistémica como resultado de la agresión quirúrgica, la sobrecarga de flujo, la lesión endotelial, y el hipermetabolismo. El daño iniciado durante la cirugía, puede agravarse por la inflamación provocando el desarrollo de la insuficiencia hepática.

Los agentes hipnóticos más empleados en cirugía hepática son los gases halogenados y el propofol. Ambos son capaces de modular la respuesta inflamatoria y tienen también efectos sobre la situación hemodinámica, aunque hasta el momento los estudios realizados comparando estos dos anestésicos en cirugía hepática, tanto en experimental como en humanos, son escasos y discrepantes.

HIPÓTESIS

El empleo de sevoflurano o de propofol como anestésico puede además modular la respuesta inflamatoria y la hemodinámica hepática después de una resección hepática subtotal en cerdos. La elección del anestésico podría constituir el primer eslabón para el tratamiento del SFFS y el FHPH.

4.OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo general:

Comparar los posibles efectos moduladores del sevoflurano y el propofol en un modelo de hepatectomía subtotal en cerdos inmediatamente tras la resección y 24 horas después.

Objetivos específicos:

- El objetivo primario ha sido comparar el efecto del sevoflurano y el propofol en una hepatectomía subtotal sobre el grado de lesión histológica en el hígado remanente, la respuesta inflamatoria, tanto a nivel local como sistémico, así como sobre los marcadores de apoptosis.
- El objetivo secundario ha sido comparar el efecto de ambos hipnóticos sobre la hemodinámica hepática y sistémica y los marcadores de daño hepático y función hepática.

5.MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. RESUMEN DEL EXPERIMENTO

Hemos diseñado un modelo experimental prospectivo y aleatorizado de “Small for Flow Syndrome” (SFFS) en cerdos, para poder evaluar la influencia de los fármacos hipnóticos (Propofol y Sevoflurano), durante las primeras 24 horas del postoperatorio.

El estudio se ha realizado con la autorización del Comité de Investigación y Experimentación Animal del Centro y en todos los experimentos se ha verificado el cumplimiento de la normativa europea y española respecto a la manipulación y cuidado de animales de experimentación. El manejo de los animales se ha realizado siguiendo la normativa legal según el Real Decreto 1201/2005 para la Protección de los Animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación) que incluye las disposiciones legales reglamentarias y administrativas de los estados miembros de la CEE respecto a la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos de la *Directiva del Consejo 86/609/CEE* (Leg. CC.EE.4390) aprobada el 24 de noviembre de 1996. Hemos aunado nuestros esfuerzos en el manejo anestésico, evitando el sufrimiento animal y aliviando el dolor.

Se programó realizar 10 procedimientos quirúrgicos divididos en 2 grupos: grupo propofol (PROPO) y grupo sevoflurano (SEVO). La distribución se ha realizado mediante aleatorización por ordenador mediante el programa Excel 2013. Durante el procedimiento se han analizado diferentes parámetros

hemodinámicos tanto sistémicos como hepáticos, así como mediadores inflamatorios en suero y tejido. También se han obtenido muestras de sangre para hematimetría, marcadores de daño hepático (ALT, INR y lactato) y biopsias hepáticas para el estudio histológico. Por último, se realizó el estudio de la función hepática mediante aclaramiento del verde de indocianina (PDR-ICG).

5.2. MATERIAL BIOLÓGICO: ANIMALES

Los experimentos se han realizado en 10 cerdos adultos machos, de raza Large-White, con peso de 32 a 45 kg. El día anterior al procedimiento se realizó el traslado de los mismos a las instalaciones de la UMCE (Unidad de Medicina y Cirugía Experimental). Cada animal ha sido introducido en una jaula individual en la cual ha permanecido hasta la intervención. El animalario dispone de unas condiciones ambientales controladas a 20-22°C de temperatura y humedad relativa del 55%.

5.3. INSTALACIONES

El quirófano se encuentra en la unidad de cirugía experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Consta de dos estaciones quirúrgicas compuestas cada una de ellas por una mesa quirúrgica y dos lámparas de alta intensidad. En el quirófano existe equipo de instrumental quirúrgico estándar, así como el específico para cirugía hepática mayor, incluyendo grandes clamps vasculares. El equipo anestésico está compuesto por un respirador modelo Dräger SA 1 (Dräger Medical AG, Lübeck), capnógrafo Datex Ohmeda 5250 RGM (General Electric Health care, USA), analizador de gases GEM Premiere 5000 y desfibrilador con palas Externas e Internas life pulse (HVE, Miami, USA).

5.4. DISEÑO EXPERIMENTAL

Grupos de experimentación

Los animales fueron aleatorizados en 2 grupos experimentales de 5 animales por grupo (Microsoft Excel 2013, Seattle, WA).

Grupo PROPO: ha realizado el procedimiento quirúrgico bajo el mantenimiento anestésico con propofol (Diprivan®, AstraZeneca Farmacéutica, Madrid, España) a $8-10 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$.

Grupo SEVO: ha realizado el procedimiento quirúrgico bajo el mantenimiento anestésico con sevoflurano (Sevorane®, Abbott laboratories, Madrid, Spain) a 1 CAM (corresponde a una concentración final espiratoria de 2.5% en el cerdo) (309).

5.5. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Preoperatorio

Los animales llegaron al centro el día anterior. Se han mantenido en ayunas para sólidos las 18 horas previas. La ingesta hídrica se permitió hasta dos horas antes de la cirugía. Para su traslado a quirófano se han premedicado con ketamina intramuscular (Ketolar®, Parke Davis, Pfizer, Dublin, Irlanda) a 15 mg.kg^{-1} . Además, hemos colocado un parche de fentanilo 12,5 microgramos para el control analgésico postoperatorio 24 horas antes de la intervención. Posteriormente se han trasladado al quirófano para realizar el experimento.

Intraoperatorio

Protocolo anestésico

La mesa de quirófano cuenta con manta térmica que se encuentra encendida a la llegada de nuestros animales de estudio. Todos los procedimientos se han realizado por la mañana para no interferir con el ritmo circadiano de los animales. Después de trasladar a los animales a la mesa de quirófano, se han preoxigenado con oxígeno al 100% a través de mascarilla facial, y se han monitorizado con electrocardiografía y pulsioximetría. A continuación, hemos canalizado una vía venosa periférica 20 G (abbocath 20 G) en el dorso de la oreja para realizar la inducción anestésica.

La inducción anestésica se ha realizado con medicación intravenosa en todos los casos: Fentanilo (Fentanest®, Kern Pharmaceuticals, Houston, Texas) $3 \mu\text{g}.\text{kg}^{-1}$, Propofol (Diprivan®, AstraZeneca Farmacéutica, Madrid, España) $2-4 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$ y Atracurio (Tracrium®, Glaxo Smith Kline, Brentford, UK) a $0,6 \text{ mg}.\text{kg}^{-1}$. Hemos procedido entonces a la intubación orotraqueal y se ha iniciado la ventilación mecánica controlada con respirador Dräger SA1. Durante todo el procedimiento hemos mantenido estrategias de ventilación protectora con: volumen corriente de $8 \text{ ml}.\text{kg}^{-1}$, frecuencia respiratoria de 12-15 respiraciones. min^{-1} , PEEP de 5 cm de H_2O y relación inspiración/expiración de 1:2, con el objetivo de mantener la normocapnia (PaCO_2 entre 35-40 mmHg). La fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) inicialmente de 1 se ha descendido a 0,5 y se ha mantenido así hasta el final del procedimiento. Después de la inducción hemos administrado ceftriaxona 2 g y omeprazol 40 mg intravenosos para profilaxis antibiótica y protección gástrica.

Mediante disección quirúrgica se ha canalizado la yugular interna derecha con una vía central bilumen (Two-Lumen Central Venous Catheterization Set with Blue FlexTip®, Arrow, USA), para medir la presión venosa central (PVC) y administrar fluidos. Se ha realizado la tunelización de la misma hasta la región dorsal del animal, para evitar que en el postoperatorio inmediato, el animal se la pueda extraer. Bajo control ecográfico se ha canalizado la arteria femoral izquierda con técnica de Seldinger y catéter de Arrow-Howes® 7 Fr. A través del mismo se ha introducido un catéter de termodilución PiCCO (PV2014L16 arteria femoral de adulto pequeño Ø 4F, longitud 16 cm, Pulsion System®, Munich, Germany) para la monitorización hemodinámica invasiva incluyendo la presión arterial continua. Se ha realizado un bolsillo subcutáneo para dejar el introductor durante el postoperatorio.

El mantenimiento anestésico se ha realizado con propofol o sevoflurano en función del grupo de estudio. Además, se han mantenido dos perfusiones continuas durante todo el procedimiento, una de remifentanilo de 0,1-0,2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, y otra de atracurio 0,3-0,6 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Se han administrado dosis suplementarias de fentanilo 1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ para control analgésico, en los casos que ha sido preciso.

La sueroterapia de mantenimiento se ha realizado con cristaloides a 6-8 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. En el caso de producirse una hipotensión o sangrado debiéramos administrar 250 cc de solución de coloide, hidroxietilalmidón (Voluven®, Fresenius Kabi France, Louviers, France) para mantener la estabilidad hemodinámica. Cuando la administración de 500 cc de coloide fuese insuficiente para alcanzar una presión arterial media mayor de 60 mmHg, administramos bolos puntuales de efedrina o fenilefrina. Aquellos animales que necesitaran una

perfusión continua de vasoconstrictores o inotrópicos serían excluidos del estudio.

La monitorización continua se ha realizado con pulsioximetría, electrocardiografía, capnografía y monitor hemodinámico invasivo PiCCO2 (Pulsion System®, Munich, Germany). También se han monitorizado PVC y presión portal (PP).

Al finalizar el procedimiento se ha suspendido la perfusión de atracurio y la administración del hipnótico. Cuando se ha despertado el animal y tras comprobar una ventilación espontánea adecuada, con una frecuencia respiratoria en rango normal y oxigenación correcta, lo hemos extubado y trasladado al animalario.

Protocolo quirúrgico

Para acceder a la cavidad abdominal hemos realizado una laparotomía en “J”. Posteriormente se ha liberado el hígado de sus ligamentos (ligamento falciforme, triangular izquierdo y ligamento de fijación retrohepático) para poder movilizarse y se ha procedido a la disección del pedículo, arteria hepática y vena porta, para permitir la colocación de las sondas de flujómetro (Medi-Stim® AS, Oslo, Noruega). A continuación, se ha canalizado la vena porta con un acceso venoso de 20G (abbocath 20 G), a través de una vena pancreática para poder medir la PP.

El procedimiento por el que se ha realizado la hepatectomía subtotal del 90% se ha basado en el descrito previamente en varias publicaciones (12,13,132,310). Se ha colocado un torniquete en el pedículo común del LLI y

LMI. Tras haberse resecado los dos primeros en bloque se ha procedido a la resección del LMD. Para finalizar, se ha completado la resección extrayendo el LLD y manteniendo como remanente hepático, únicamente el caudado. Para la transección del parénquima se han usado un sellante vascular, Ligasure® y EndoGIA® (Medtronic). También se han utilizado sutura continua y puntos de sutura sueltos sobre la superficie de transección para la correcta hemostasia y la biliostasia. La sutura de hemostasia se ha realizado con dos hebras de Prolene del 0, apoyadas sobre la cinta del torniquete.

Cada lóbulo resecado ha sido pesado para poder calcular el peso del hígado total y el porcentaje de remanente hepático. Tras haber finalizado la hepatectomía subtotal, realizar las mediciones y la toma de biopsias y muestras, se ha procedido a revisar la correcta hemostasia y se ha realizado el cierre de la laparotomía en dos planos con sutura irreabsorbible.

Postoperatorio

En el postoperatorio se ha administrado dexketoprofeno 50 mg i.v. como medicación analgésica, además del parche de fentanilo colocado previamente el día anterior. Durante el postoperatorio, la sueroterapia de mantenimiento ha consistido en 1000 ml de cristaloides y 1000 ml de suero glucosa al 5% cada 24 horas. Hemos permitido la tolerancia exclusivamente a líquidos.

A las 24 horas del postoperatorio los animales han sido trasladados nuevamente al quirófano donde se ha vuelto a realizar una inducción anestésica de las mismas características. El mantenimiento anestésico se ha realizado en cada grupo con el anestésico correspondiente, sevoflurano o propofol. Se ha abierto de nuevo la laparotomía y en condiciones de estabilidad hemodinámica,

se han realizado las medidas y se han extraído las muestras y biopsias. A continuación, hemos administrado un bolo de propofol de 2 mg.kg^{-1} para asegurar un plano profundo de hipnosis y hemos procedido al sacrificio induciendo el paro cardíaco con la administración de cloruro potásico 2 mmol.kg^{-1} intravenoso.

5.6. PROTOCOLO DE REGISTRO DE VARIABLES Y DE TOMA DE MUESTRAS

Los registros se han realizado en 3 momentos (Figura 1):

Momento Basal (t_{Basal}): tras la monitorización completa del animal, con la canalización de la vena porta incluida, y en condiciones de estabilidad hemodinámica, se han recogido variables hemodinámicas tanto sistémicas como hepáticas. Se ha extraído una biopsia hepática para histología y mediadores inflamatorios. Se ha extraído sangre para gasometría arterial y portal y para medir mediadores inflamatorios en suero de arteria, porta y acceso venoso central. También se ha realizado la extracción de analítica para hematimetría y marcadores de daño hepático (ALT, INR y lactato).

Momento Post-resección (t_{H1}): 15 minutos después de la resección hepática y en condiciones de estabilidad hemodinámica hemos realizado la segunda medición de variables y extracción de muestras y biopsias (del hígado remanente), idéntica al t_{Basal} .

Momento 24 horas (t_{H24}): 24 horas después del procedimiento, hemos repetido nuevamente la recogida de medidas y muestras tras abrir de nuevo la laparotomía en condiciones estables.

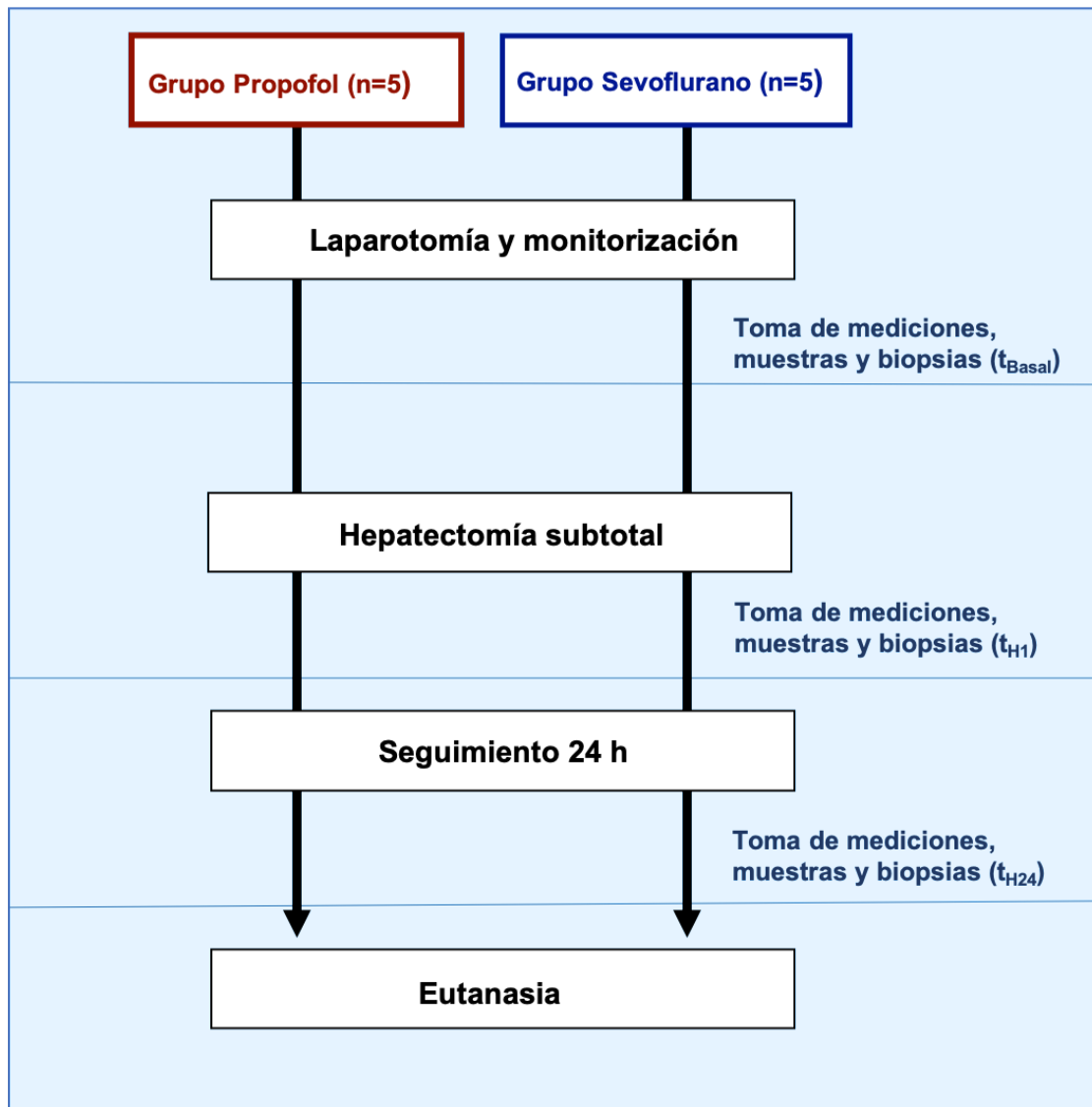


Figura 1. Representación temporal del experimento con los momentos definitorios del mismo y las mediciones realizadas en cada momento

Todos los datos han sido recogidos en una base de datos electrónica para su posterior análisis.

En cada momento del experimento se han estudiado las mismas variables. Los datos y muestras recogidas han sido las siguientes:

- Biopsias hepáticas para histología y análisis de mediadores inflamatorios.

- Extracción de sangre para mediadores inflamatorios en suero de arteria, vía central y porta.
- Monitorización de hemodinámica hepática.
- Monitorización continua de hemodinámica sistémica.
- Medición de PDR.
- Extracción de sangre para gasometría arterial y portal, hematimetría y marcadores de daño hepático (ALT, INR y lactato).

Histología hepática.

Las biopsias del tejido hepático se han fijado en solución de formaldehído para su posterior tinción con hematoxilina-eosina (H-E). Se ha realizado el procesamiento estándar de las muestras de un laboratorio de histología.

Primero han sido fijadas en solución de formalina tamponada al 10% durante 18-24 horas. Con un procesador automático se ha realizado la deshidratación, aclaramiento e infiltración del tejido de parafina. A continuación, se han introducido las muestras en bloques de parafina y se han realizado cortes histológicos de 5 micras de espesor con microtomo de rotación. Finalmente, se ha procedido a la tinción con H-E.

Todas las muestras han sido estudiadas por dos observadores en al menos dos ocasiones distintas. Para evaluar el daño hemos usado un score utilizado previamente por nuestro grupo de investigación (174). Surge de la suma de siete variables valoradas por dos observadores. Las variables son: congestión, hemorragia, edema periportal, edema septal, desprendimiento

endotelial, necrosis y apoptosis. Cuatro de las anteriores, tienen un valor doble por considerarse de mayor gravedad: hemorragia, desprendimiento endotelial, necrosis y apoptosis. En la tabla siguiente podemos observar el score (Tabla 5).

	SIN DAÑO	LEVE	MODERADO	SEVERO
CONGESTIÓN (C)	0	1	2	3
HEMORRAGIA (H)	0	1	2	3
EDEMA PERIORTAL (P)	0	1	2	3
EDEMA SEPTAL (S)	0	1	2	3
DESPRENDIMIENTO ENDOTELIAL (E)	0	1	2	3
NECROSIS (N)	0	1	2	3
APOPTOSIS (A)	0	1	2	3

Variables histológicas evaluadas en el score

Puntuación del score histológico (PSH) = C + (2xH) + P + S + (2xE) + (2xN) + (2xA)

Tabla 5. Score de daño histológico

Mediadores inflamatorios en sangre.

Se han extraído muestras de 5 ml de sangre de vía central, porta y arteria que fueron centrifugadas. El suero sobrenadante se ha conservado a -40°C. Los niveles plasmáticos de citoquinas (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF) y de otros mediadores inflamatorios (VEGF, MCP) han sido medidos mediante un método inmunoenzimático utilizando Kits de ELISA comerciales (Cusabio Biotech Co. Wuhan Hubei, China), siguiendo las instrucciones del fabricante. Las muestras fueron pipeteadas en pocillos preparados y las proteínas estudiadas presentes en cada muestra se unieron al anticuerpo inmovilizado. Después de eliminar las sustancias no ligadas, se añadió al pocillo un anticuerpo específico conjugado con biotina para las proteínas que se estaban midiendo. Tras lavar, se añadió a los pocillos peroxidasa (HRP). Después de un lavado para eliminar cualquier agente no ligado a HRP, se añadió a los pocillos una solución sustrato.

Tras 10 minutos, la evolución del color se detuvo y la intensidad del color fue medida a 450 nm.

Óxido Nítrico.

La concentración de metabolitos de óxido nítrico (NO) fue medida en las muestras sanguíneas utilizando el test de Griess, que determinó la concentración de NO₂ tras la reducción de NO₃ a NO₂.

Mediadores inflamatorios en tejido.

Las biopsias hepáticas han sido introducidas en criotubos y congeladas en nitrógeno líquido. A continuación, han sido almacenadas en un congelador a una temperatura de – 80°C hasta el análisis de mediadores. Mediante la técnica de Western Blot se ha medido la expresión de proteínas (IL-1 β , IL-6, IL-10, Caspasa-3, Cleaved Caspasa, TNF, ICAM-1 y NF-kB) en tejido hepático.

Tras una homogenización con un buffer de lisis, las muestras de tejido (50-60 mg) se sonicaron. Las concentraciones proteicas fueron determinadas usando el *biocinchoninic acid assay*. Los equivalentes de proteínas totales (25 μ g) para cada muestra se desnaturalizaron junto con un buffer de carga y se separaron utilizando gel de electroforesis SDS-poliacrilamida con gel 10% acrilamida. Finalmente, se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa utilizando un sistema semiseco de transferencia. La membrana fue bloqueada a 37°C durante una hora. Posteriormente, fue incubada con un anticuerpo policlonal eNOS (anticuerpo primario) (dilución 1:1000) durante 12 horas a 4°C, seguido de una incubación con peroxidasa (dilución 1:2000). Tras lavar con TBS-T, las membranas fueron incubadas con agentes de detección ACL Plus

(Amersham Life Science Inc., Buckinghamshire, UK) y expuestas a un film Rayos X. Los films fueron escaneados usando un densitómetro (BioRad GS 800), para determinar las densidades ópticas relativas. Se usaron marcadores proteicos para determinar el peso molecular y las bandas fueron analizadas utilizando Quantity ONE 1.0 Analysis Software, versión 4.5.2. Inicialmente, las muestras se han homogeneizado en tampón de lisis (100mmol/L NaCl, 10mmol/L TRIS-Cl (pH 7,6) 1mmol/L EDTA (pH 8), 1mg/ml aprotinina, 100mg/ml PMSF). Todas las muestras se han diluido (1:1) con tampón 2x (100mmol/L TRIS-HCl (pH 6,8), 4% SDS, 20% glicerol, 0,1 azul de bromofenol, 200mmol/L ditiotreitól) y se han hervido 10 minutos a 100°C. Para corregir posibles variaciones en el tamaño de las muestras se ha determinado la concentración de proteínas por el método de Bradford. Cantidades equivalentes de proteína se han sometido a electroforesis en gel de SDS poliacrilamida (10%). Una vez separadas las proteínas, han sido transferidas a una membrana de nitrocelulosa (Bio-Rad, Mississauga, Ontario) a la que quedan unidas irreversiblemente y donde son más accesibles a los anticuerpos específicos. A continuación, las membranas se han incubado 90 minutos a 37°C en un buffer (20mmol/L TRIS, 150 mmol/L NaCl, 0,2% Nonidet P 40,5% leche desnatada) para bloquear la unión inespecífica, y después se han incubado 60 minutos a 20°C en presencia de anticuerpos primarios específicos. Tras un lavado para eliminar el anticuerpo no unido, las membranas se han incubado de nuevo durante 60 minutos a 20°C en presencia de un anticuerpo secundario que reconoce inmunoglobulinas de conejo, acoplado covalentemente a una peroxidasa (horseradish peroxidase-conjugated polyclonal anti-rabbit IgG secondary antibody, Transduction Lab, Lexington, KY). Tras el lavado de las

membranas las proteínas se han visualizado mediante quimioluminiscencia (ECL system, Amersham, Oakville, Ontario).

Monitorización de la hemodinámica hepática.

Con un transductor convencional se ha medido la PP. También hemos utilizado un flujómetro (Medi-Stim® AS, Oslo, Norway) con dos sondas: una de 4 mm para medir el flujo de la arteria hepática (FAH); y otra de 8 mm para el flujo de la vena porta (FVP).

Mediante la suma del flujo arterial (FAH) y el flujo portal (FVP) hemos obtenido el flujo hepático total (FHT). Los flujos arterial y portal han sido también calculados por 100 gramos de peso a través de las siguientes fórmulas: $FAH/100g = FAH / (\text{peso del hígado remanente}/100)$; $FVP/100g = FVP / (\text{peso del hígado remanente}/100)$.

Aporte de oxígeno hepático.

El aporte de oxígeno hepático se ha conseguido utilizando los datos obtenidos en las gasometrías de sangre arterial y portal, la cifra de hemoglobina (Hb) obtenida del tubo de hematimetría (3 ml) y los flujos hepáticos. Las siguientes ecuaciones se han utilizado para calcular el aporte de oxígeno (210), siendo cada variable: concentración de hemoglobina en la arteria femoral (Hb); saturación de oxígeno arterial (SaO_2); saturación de oxígeno de la vena porta ($SpvO_2$); aporte de oxígeno de la arteria hepática ($DhaO_2$); aporte de oxígeno de la vena porta ($DpvO_2$); aporte de oxígeno hepático total ($hDO_2 = DhaO_2 + DpvO_2$).

$$\text{FHT (ml.min}^{-1}\text{)} = \text{FAH} + \text{FVP}$$

$$\text{hDO}_2 \text{ (mL.min}^{-1}\text{)} = \text{DhaO}_2 + \text{DpvO}_2$$

$$\text{DhaO}_2 \text{ (mL.min}^{-1}\text{)} = \text{FAH} \times (\text{Hb} \times \text{SaO}_2 \times 1.34 + 0.003 \times \text{PaO}_2)$$

$$\text{DpvO}_2 \text{ (mL.min}^{-1}\text{)} = \text{FVP} \times (\text{Hb} \times \text{SpvO}_2 \times 1.34 + 0.003 \times \text{PpvO}_2)$$

Estos datos también se han calculado para 100 g de tejido hepático:

FHT/100 g, hDO₂/100 g, DhaO₂ /100 g, DpvO₂ /100 g.

Monitorización hemodinámica sistémica.

Con el monitor PiCCO2® (Pulsion System®, Munich, Germany) se han medido por termodilución transpulmonar los siguientes parámetros hemodinámicos: frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), presión venosa central (PVC), índice cardíaco (IC), variabilidad del volumen sistólico (VVS) para explorar la respuesta a fluidos y el estado de volemia; global end diastolic volume index (GEDVI) o índice volumen global diastólico final para explorar precarga, e índice de resistencia vasculares sistémicas (IRVS) para medir la postcarga.

Monitorización de función hepática.

El monitor PiCCO2® integra la tecnología para poder medir el aclaramiento de verde de indocianina (ICG). Para poder expresarlo hemos usado la velocidad de eliminación plasmática de ICG (*plasma disappearance rate*, ICG-PDR) en % por minuto, tras la inyección intravenosa de 0,5 mg.kg⁻¹ de ICG (Pulsion Medical System AG, Munich, Germany). El valor se ha obtenido a los 10 minutos de la administración del ICG.

La medida no invasiva del ICG se basa en la espectrofotometría de pulso. El aclaramiento de ICG lo hemos determinado a través de la densitometría dicromática, colocando el sensor en el rabo del animal, tras haberlo rasurado y limpiado. El sensor óptico emite una longitud de onda cercana al infrarrojo, monitorizando de manera continua la concentración de ICG tras su administración intravenosa. Se usan dos longitudes de onda: 805 nm, pico de absorción de ICG, y 905 nm, longitud de onda a la cual es insignificante su absorción. La proporción entre las variaciones causadas por el pulso y la luz total transmitida en cada una de las longitudes de onda seleccionadas, (805 y 905 nm), depende de la proporción entre la concentración de ICG arterial y la concentración arterial de Hb. De la proporción dada de ambas longitudes de onda, la concentración de Hb y la concentración arterial de ICG, se puede obtener la concentración que persiste en plasma de forma continua y extrapolar posteriormente la velocidad de aclaramiento de ICG (311). Al medir el ICG-PDR por espectrofotometría, se puede obtener una gráfica que represente la eliminación del colorante. A partir de los dos primeros minutos comienza a eliminarse el ICG, y la eliminación es en forma exponencial. La pendiente de eliminación se calcula mediante regresión lineal de un trazado semilogarítmico entre el minuto 2,5 y el minuto 5,5 del tiempo medio de tránsito o promedio de tiempo que tarda la sustancia en repartirse por todo el sistema circulatorio. A partir de su transformación logarítmica, la caída de su concentración se caracteriza por una recta con pendiente negativa que representa un porcentaje de cambio de concentración en el tiempo. La pendiente de la recta es lo que denominamos PDR ($\text{PDR-ICG} = 100 \times k = 100 \times \ln 2/t^{1/2}$), siendo k la constante

de eliminación y $t^{1/2}$ la vida media). Los valores normales de PDR deben ser superiores a $18\%.\text{min}^{-1}$ en un humano sano (312).

Marcadores de daño hepático.

Se ha realizado la extracción de sangre para tubos convencionales de gasometría arterial (1ml), coagulación (5ml) y bioquímica (5ml) para la medición de lactato, INR, y ALT. Los tubos se han identificado y conservado en el frigorífico hasta poder ser trasladados al Laboratorio de Urgencias del HGUGM, donde han sido procesados y analizados.

5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos en el estudio han sido introducidos en una base de datos electrónica, y el tratamiento estadístico y expresión gráfica se han realizado con el programa IBM_SPSS_Statistics_20 para MAC y Prism 8 (GraphPad Software, Inc). Las variables han sido expresadas como mediana y rango intercuartil (IQR).

Para el calculo del tamaño muestral nos hemos basado en el estudio previo de nuestro grupo de investigación en el que validábamos el modelo (310). En él, la media del daño histológico a los 15 minutos de la resección fue 5.5 con una desviación estándar de 2.55. Asumiendo que consideramos daño histológico a un score ≥ 3 y que consideraríamos relevante que el daño histológico se redujese a 1, con una potencia del 80% y una probabilidad de error del 5% necesitaríamos 10 cerdos, 5 por cada grupo.

Cada variable ha sido analizada de forma separada con pruebas no paramétricas. En todas las variables hemos utilizado el Test de Mann-Whitney para encontrar diferencias entre los grupos, y Wilcoxon para hallarlas dentro del mismo grupo a lo largo del experimento.

En el análisis de los resultados, la significación estadística ha sido establecida con $p < 0,05$.

6.RESULTADOS

RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

Los animales de ambos grupos han presentado características similares en longitud, peso y sexo. A su llegada a quirófano, su temperatura corporal ha sido similar. No se han observado diferencias entre los grupos de estudio, en los tiempos quirúrgicos, sueroterapia infundida, peso de la resección quirúrgica realizada y porcentaje de la misma respecto al hígado total, y peso y porcentaje respecto al peso del hígado total del remanente hepático (tabla 6).

	PROPO	SEVO	
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	<i>p</i>
Peso (kg)	40 (32.5-40)	40 (33.5-46.5)	0.45
Longitud (cm)	122 (112-137)	133 (128.5-134.5)	0.21
Temperatura (°C)	36.5 (35.7-37.2)	36.4 (35.9-36.9)	0.75
Cristaloides (ml)	1200 (875-1625)	1500 (1375-1750)	0.16
Coloides (ml)	1000 (425-1125)	800 (300-950)	0.34
Tiempo quirúrgico (min)	270 (245-380)	285 (255-310)	0.91
Resección hepática (%)	80.9 (79-81.8)	79.1 (78.4-85)	0.91
Remanente hepático (%)	19 (18.1-20.9)	20.8 (14.9-21.5)	0.91
Resección hepática (g)	711 (652-807)	723 (608-829)	0.754
Remanente hepático (g)	175 (155-195)	159 (136-195)	0.46
Peso del hígado total (g)	919 (807-987)	912 (774-980)	0.91

Tabla 6. Características del estudio. PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano; IQR: Interquartile Range (rango intercuartil); *p*: significación estadística.

6.2. ESTUDIO DEL DAÑO HISTOLÓGICO

Hemos analizado el score de daño y hemos observado que el grupo PROPO ha presentado una mayor lesión histológica que el grupo SEVO en t_{H1} ($p < 0.05$). Esta tendencia se ha mantenido en t_{24H} sin alcanzar la significación estadística. En el grupo PROPO se ha producido un aumento de la puntuación desde el inicio acercándose a la significación estadística (t_{Basal} vs t_{H1} $p=0,066$), indicando una lesión histológica importante desde el momento post-resección (t_{H1}). El grupo SEVO muestra un aumento significativo de la puntuación del score solo en t_{H24} respecto t_{Basal} pero manteniendo una puntuación más baja que el grupo PROPO en todo momento (Tabla 7 y Figura 2).

Grupo	t_{Basal}		t_{H1}		t_{H24}	
	Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p
PROPO	0 (0-0.75)	0.86	9 (6.75-12)	0.019	5.5 (2.5-13.75)	0.17
SEVO #	0 (0-0.5)		2.5 (1.25-3)		2 (1-5.5)	

Tabla 7. Daño histológico. t_{Basal} : Basal; t_{H1} : Post-resección hepática; t_{H24} : 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano; p : significación estadística; IQR: Interquartile Range (rango intercuartil). # $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H24} .

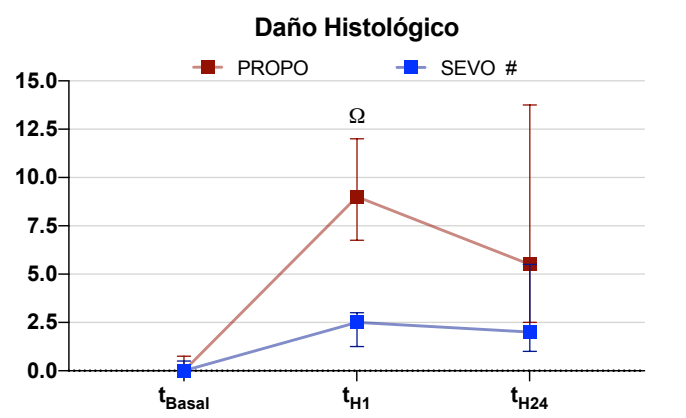


Figura 2. Evolución del daño histológico en ambos grupos. t_{Basal} : Basal; t_{H1} : Post-resección hepática; t_{H24} : 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano. # $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H24} . Ω $p < 0.05$ PROPO vs SEVO.

Diferentes rasgos histológicos

Hemos observado un aumento de la congestión sinusoidal, grado de hemorragia, edema periportal y desprendimiento endotelial en t_{H1} respecto a t_{Basal} solamente en el grupo PROPO. La congestión, el grado de hemorragia y el desprendimiento endotelial han sido significativamente mayores en el grupo PROPO en t_{H1} (Figura 3). Además, ha persistido un mayor desprendimiento endotelial en el grupo anestesiado con propofol respecto al grupo anestesiado con sevoflurano en t_{H24} (Figura 3E). En el grupo SEVO el único cambio observado ha sido un aumento de la congestión entre el momento basal y t_{H24} . Bajo visión por microscopio óptico no hemos observado mitosis en ninguno de los dos grupos a lo largo del experimento.

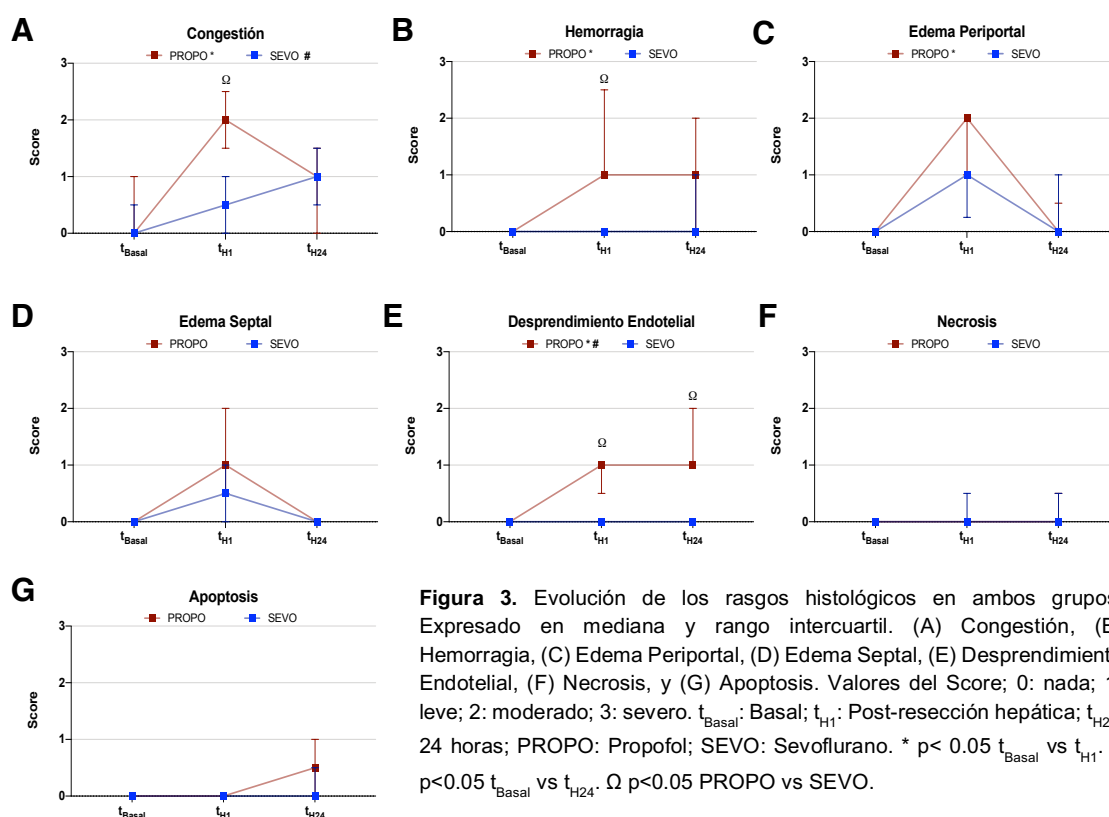


Figura 3. Evolución de los rasgos histológicos en ambos grupos. Expresado en mediana y rango intercuartil. (A) Congestión, (B) Hemorragia, (C) Edema Periportal, (D) Edema Septal, (E) Desprendimiento Endotelial, (F) Necrosis, y (G) Apoptosis. Valores del Score; 0: nada; 1: leve; 2: moderado; 3: severo. t_{Basal} : Basal; t_{H1} : Post-resección hepática; t_{H24} : 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano. * $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H1} . # $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H24} . Ω $p < 0.05$ PROPO vs SEVO.

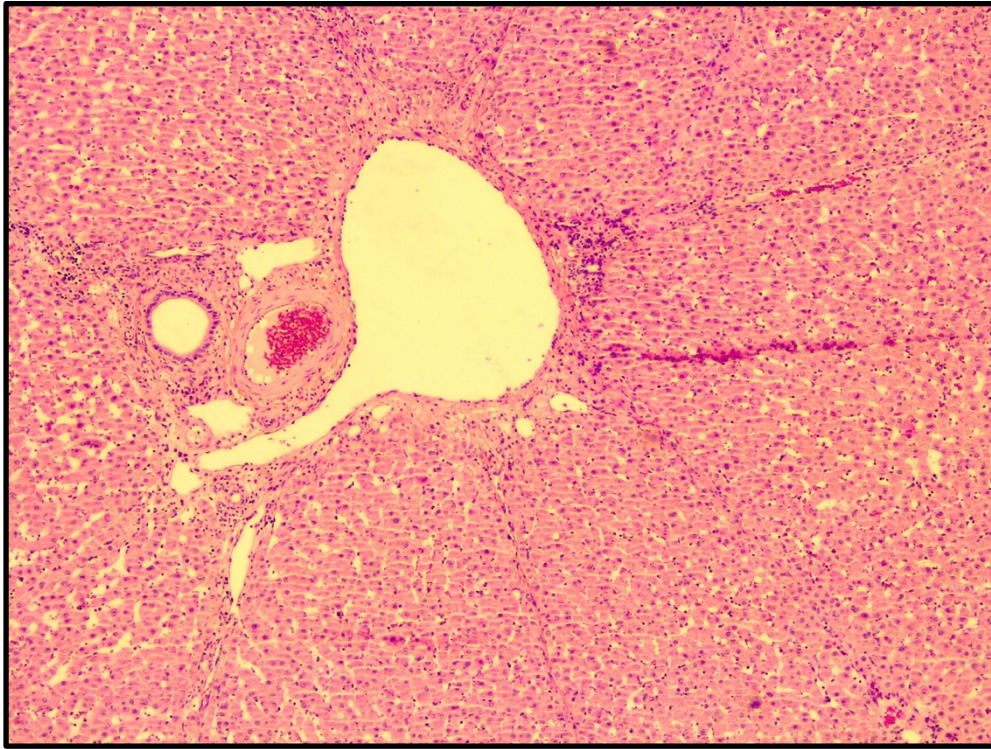


Figura 4. Espacio porta normal con conducto biliar, arteria hepática, vena porta y conductillos biliares localizados en la periferia. La placa limitante de hepatocitos rodea al espacio porta (tinción con H-E del grupo SEVO en t_{Basal} , ampliación x200).

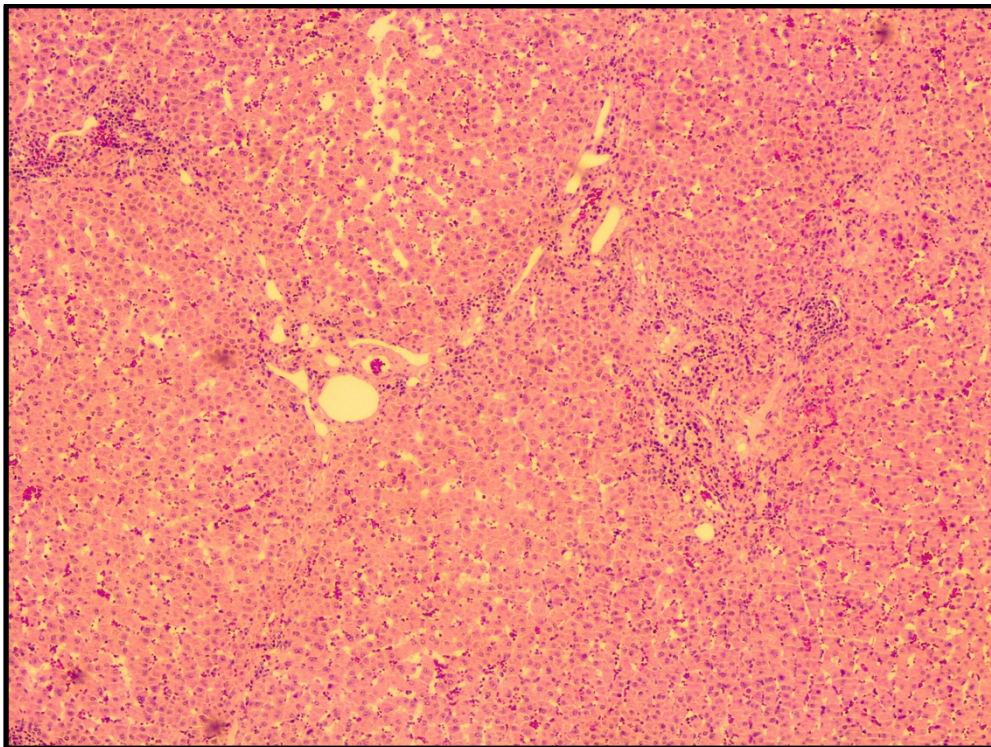


Figura 5. Parénquima hepático de arquitectura preservada, con cambios histológicos de carácter inespecífico (leve dilatación sinusoidal y leve infiltrado inflamatorio crónico) (tinción con H-E del grupo PROPO en t_{Basal} , ampliación x50).

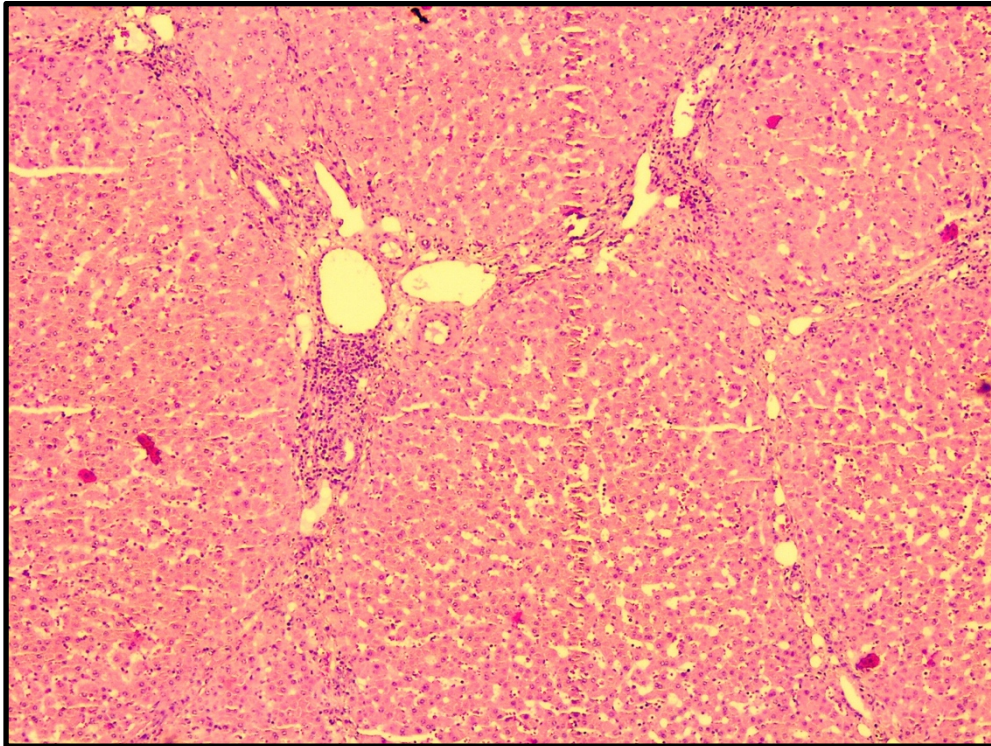


Figura 6. Parénquima hepático que incluye espacio porta correctamente constituido. Destaca la presencia de congestión vascular y edema septal de carácter leve (tinción con H-E del grupo SEVO en t_{H1} , ampliación x100).

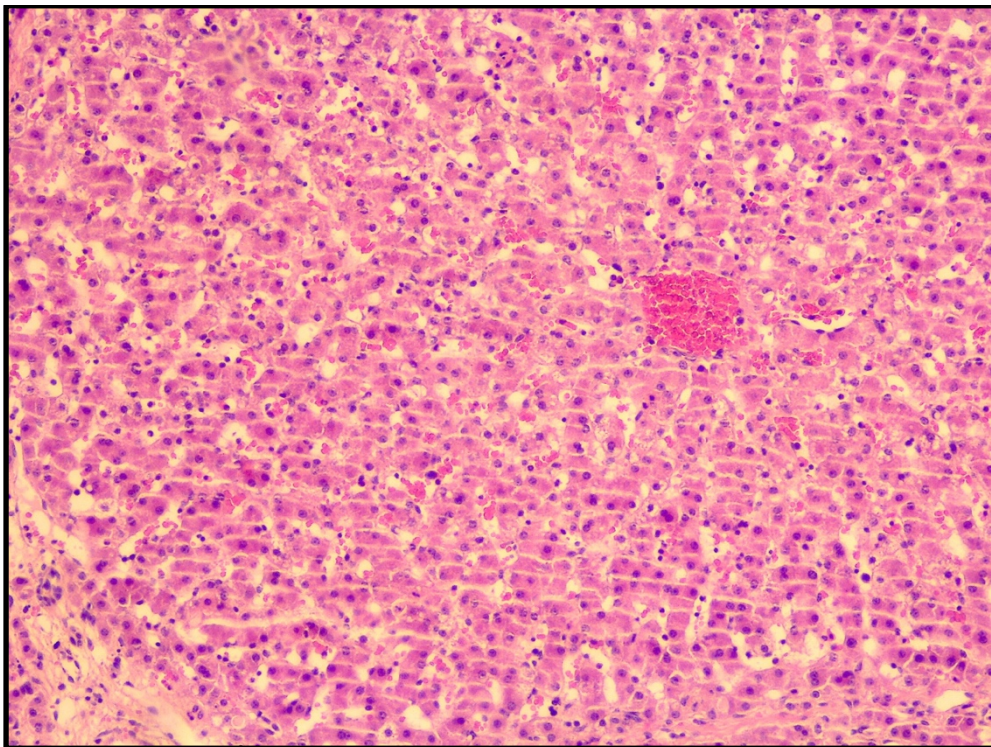


Figura 7. Vena centrolobulillar y capilares sinusoidales con leves cambios congestivos (tinción con H-E del grupo SEVO en t_{H1} , ampliación x100).

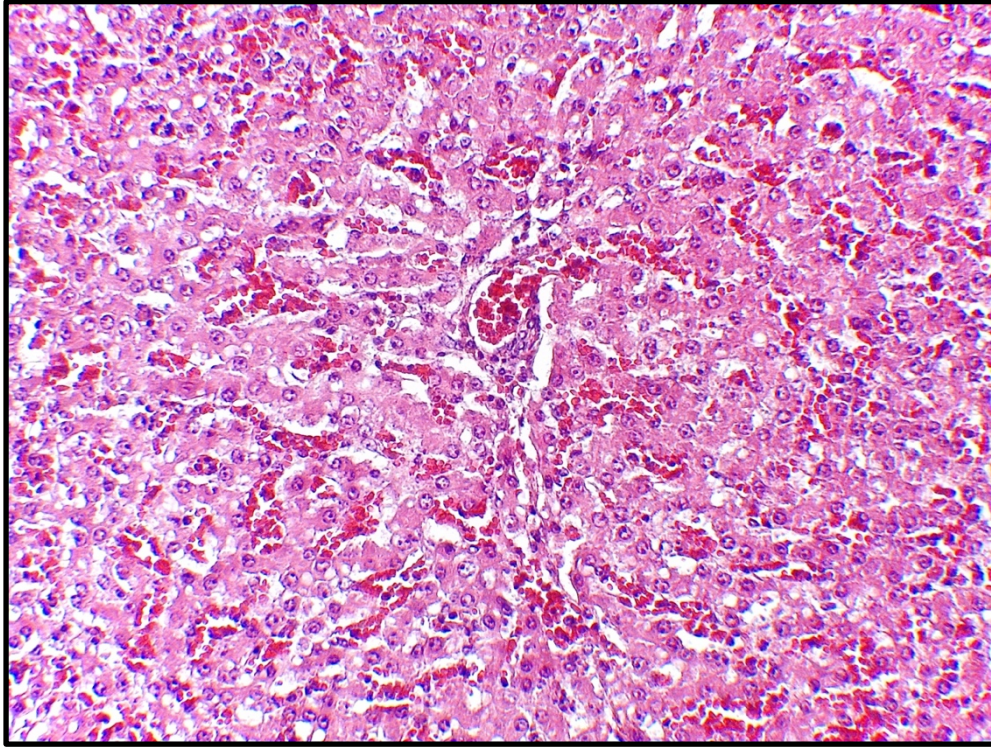


Figura 8. Parénquima hepático de arquitectura preservada, con cambios congestivos de intensidad moderada (tinción con H-E del grupo PROPO en t_{H1} , ampliación x200).

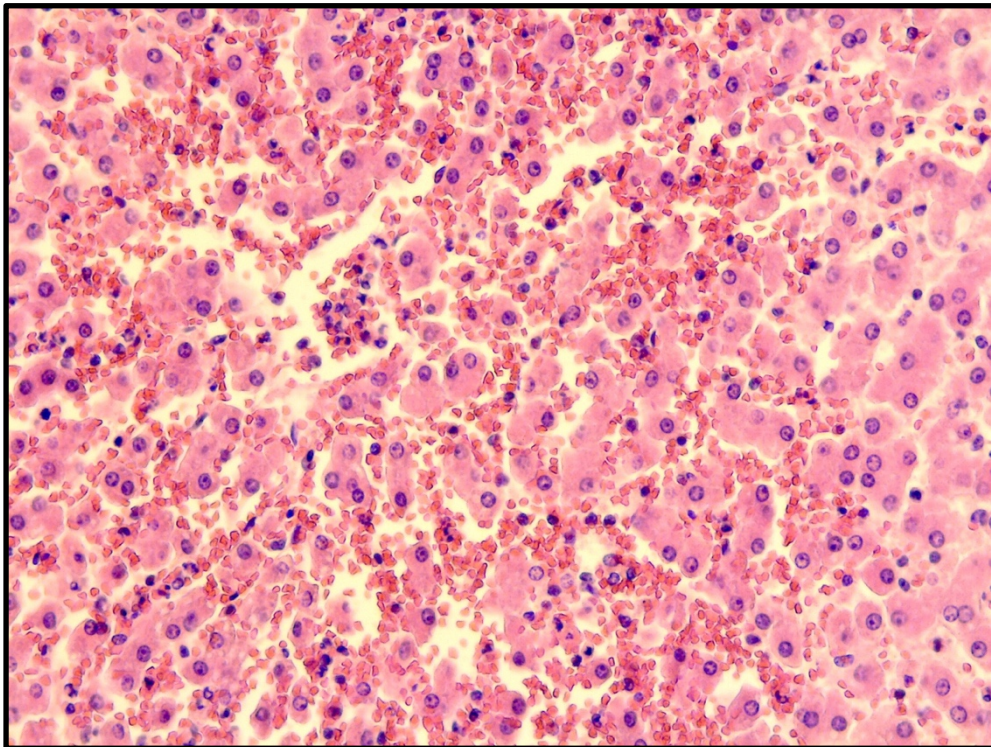


Figura 9. Parénquima hepático con cambios congestivos de intensidad moderada (tinción con H-E del grupo PROPO en t_{H1} , ampliación x200)

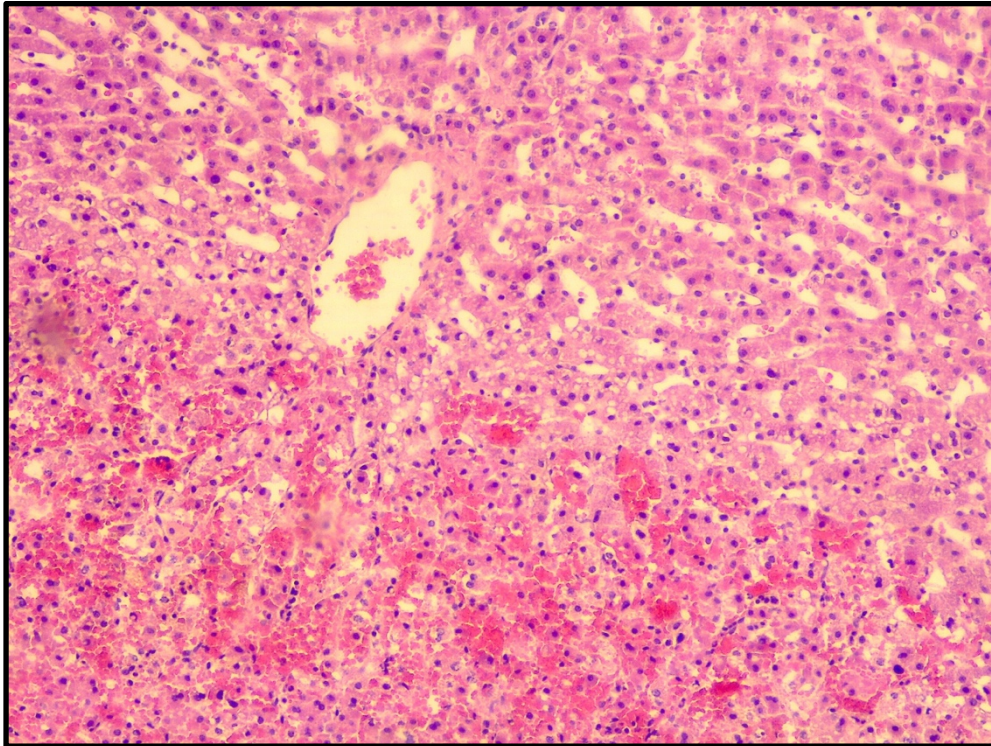


Figura 10. Parénquima hepático con marcada congestión vascular sinusoidal y focos de hemorragia intersticial (tinción con H-E del grupo PROPO en t_{H1} , ampliación x200).

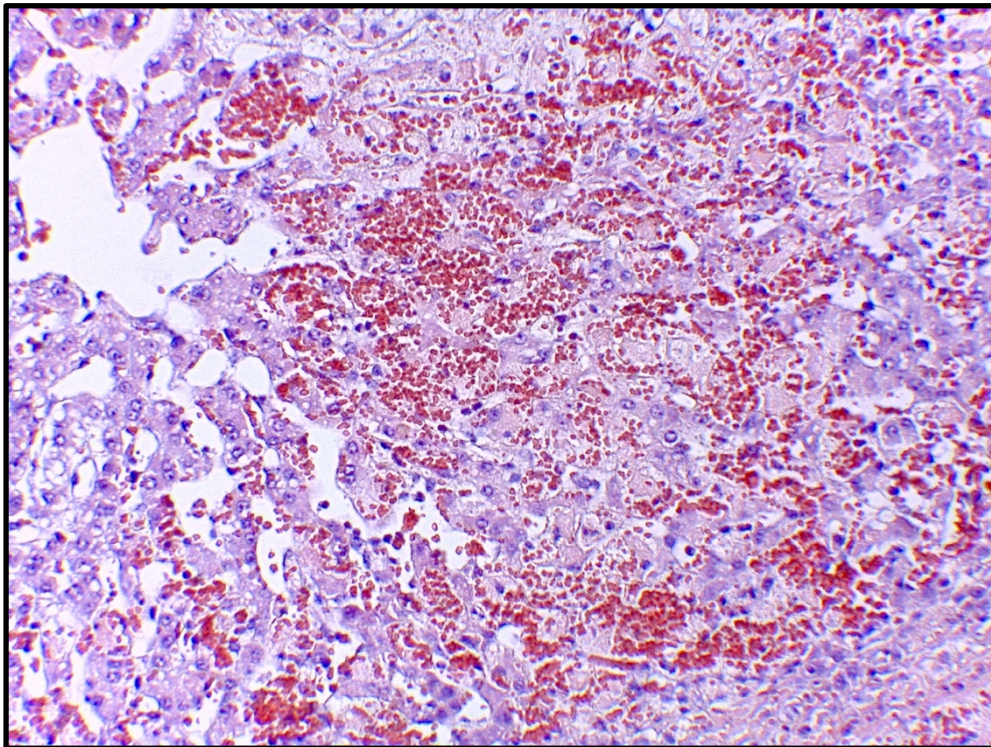


Figura 11. Parénquima hepático con marcada congestión vascular sinusoidal y focos de hemorragia intersticial (tinción con H-E del grupo PROPO en t_{H1} , ampliación x200).

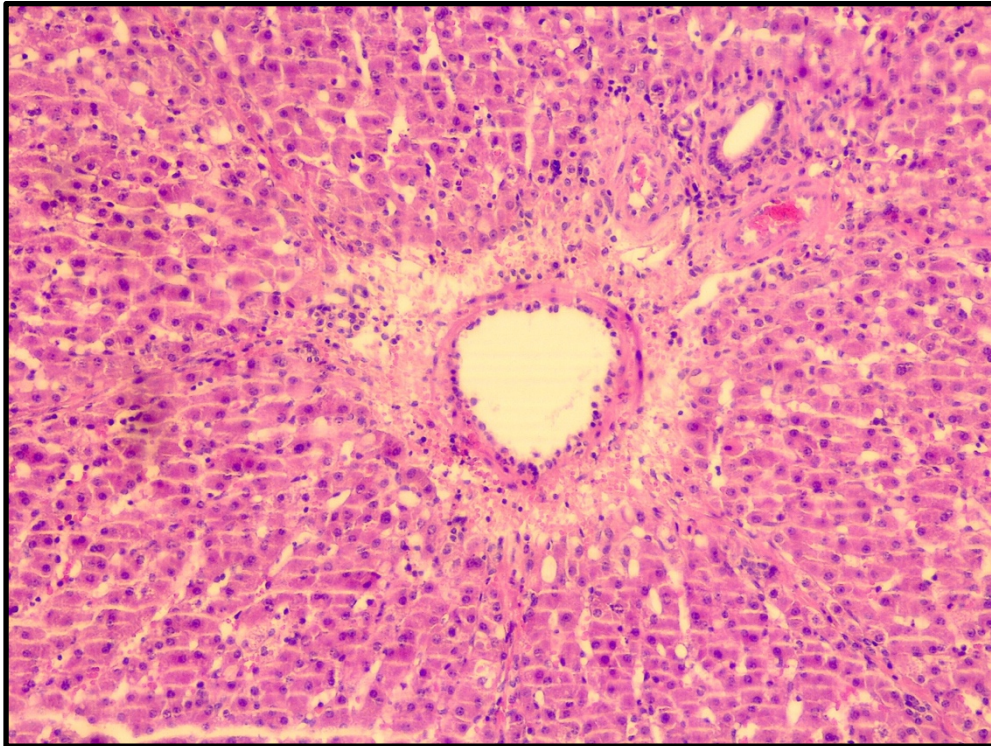


Figura 12. Espacio porta correctamente constituido, con moderado edema periportal (tinción con H-E del grupo PROPO en t_{H1} , ampliación x200).

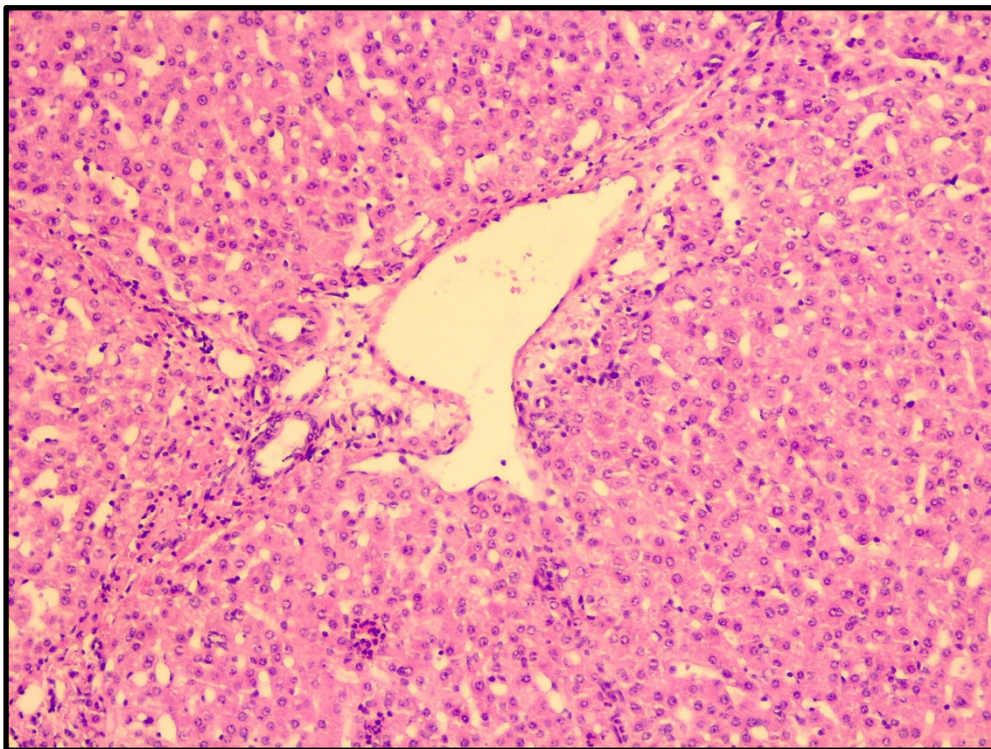


Figura 13. Espacio porta correctamente constituido, con edema periportal de carácter leve (tinción con H-E del grupo SEVO en t_{H1} , ampliación x200).

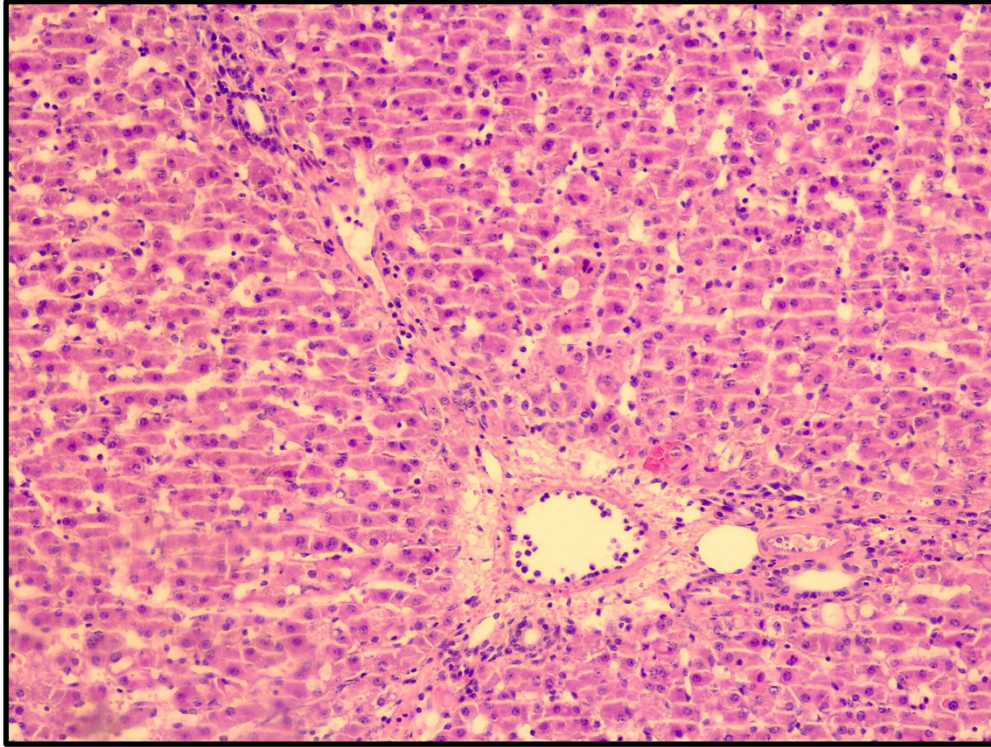


Figura 14. Espacio porta correctamente constituido, con edema periportal de carácter moderado. Mínimo foco de extravasación hemática periportal y posible edema septal de carácter leve (tinción con H-E del grupo PROPO t_{H1}, ampliación x100).

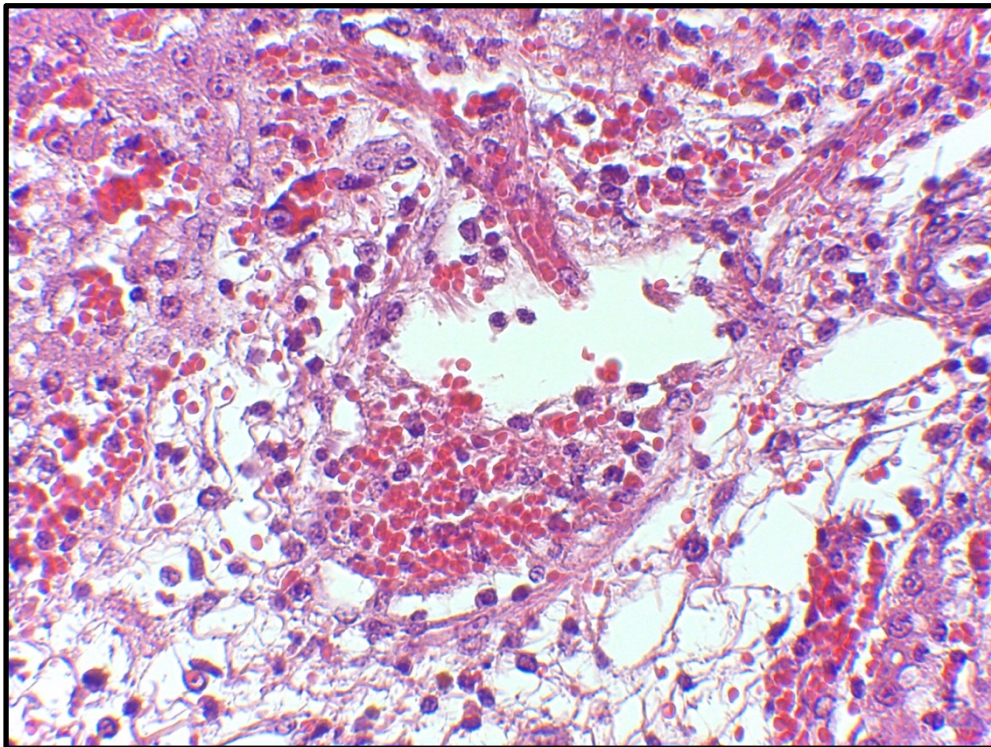


Figura 15. Espacio porta con marcados cambios histológicos, destacando la presencia de un marcado desprendimiento endotelial ("detachment"), asociado a edema, congestión sinusoidal y focos de extravasación hemática a nivel periportal (tinción con H-E del grupo PROPO en t_{H1}, ampliación x400).

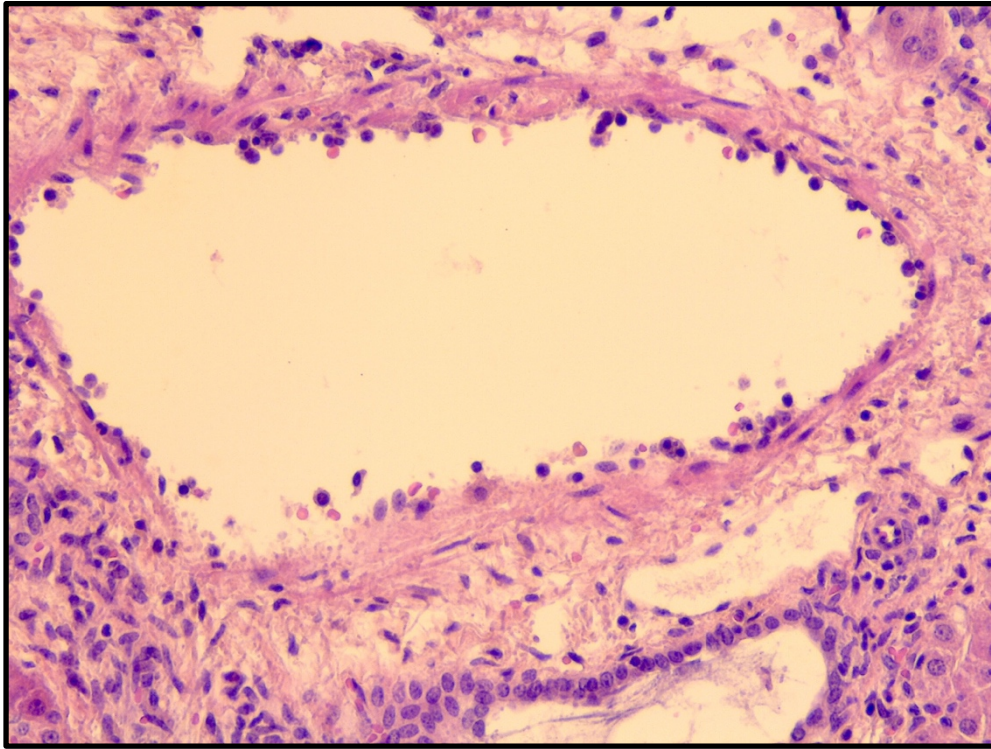


Figura 16. Espacio porta correctamente constituido, con fenómenos de desprendimiento endotelial (“detachment”) moderado y leve edema periportal (tinción con H-E del grupo PROPO en t_{H24} , ampliación x400).

6.3. ESTUDIO DE LOS MEDIADORES INFLAMATORIOS Y DE APOPTOSIS EN SUERO Y TEJIDO

Mediadores inflamatorios en suero arterial:

En el grupo PROPO hemos observado un aumento significativo de la IL-8 tras la resección (t_{H1}) que se ha mantenido hasta el final del experimento (t_{H24}). Por el contrario, en el grupo SEVO, los niveles de IL-8 han experimentado un descenso tanto en t_{H1} , como en t_{H24} . Además, tanto en el momento post-resección como a las 24 horas, la medición de IL-8 ha sido significativamente menor en el grupo SEVO respecto al grupo PROPO (Figura 17A y Tabla 8).

	Grupo	t_{Basal}		t_{H1}		t_{H24}	
		Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p
NO (nmol.ml ⁻¹)	PROPO	44.3 (31.2-46.5)	0.8	47.6 (27.9-49.2)	0.28	46.5 (41.2-48.5)	0,71
	SEVO	35 (22.7-38.7)		37.1 (24.2-38.2)		48.1 (32.7-50.4)	
IL-1 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	6.08 (5.66-8.87)	0.8	6.91 (2.75-10.43)	1	7.74 (4.83-12.73)	0.48
	SEVO	8.42 (5.25-9.72)		5.66 (4.92-7.26)		8.99 (6.08-15.64)	
IL-4 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	0.639 (0.457-0.714)	0.22	0.415 (0.379-0.43)	0.021	0.194 (0.17-0.212)	0.032
	SEVO	0.497 (0.469-0.535)		0.549 (0.533-0.768)		0.313 (0.313-0.39)	
IL-8 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO *	8.08 (4.48-13.81)	0.6	16.58 (10.23-26.68)	0.009	16.47 (9.34-18.29)	0.009
	SEVO * #	10.59 (6.34-11.79)		6.39 (5.18-7.16)		4.4 (2.35-5.88)	
VEGF (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	19.1 (9.9-23.9)	0.24	10.46 (3.4-18.9)	0.38	26.79 (17-40.2)	0.81
	SEVO	14.6 (7.3-18.2)		5.95 (1.9-11.2)		11.27 (10.8-26.1)	

Tabla 8. Mediadores inflamatorios en suero arterial. t_{Basal} : Basal; t_{H1} : Post-resección hepática; t_{H24} : 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano; p: significación estadística; IQR: Interquartile Range (rango intercuartil); NO: Óxido nítrico; IL-1: Interleucina-1; IL-4: Interleucina-4; IL-8: Interleucina-8; VEGF: Vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento endotelial vascular). * $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H1} . # $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H24} .

Por el contrario, la IL-4 ha mantenido una tendencia descendente en ambos grupos a lo largo de los experimentos. Los valores de IL-4 han sido mayores en el grupo SEVO tanto en t_{H1} como en t_{H24} (Figura 17B). No hemos observado cambios en la medición de NO, IL-1 y VEGF a lo largo del experimento ni diferencias entre los grupos de estudio (Tabla 8).

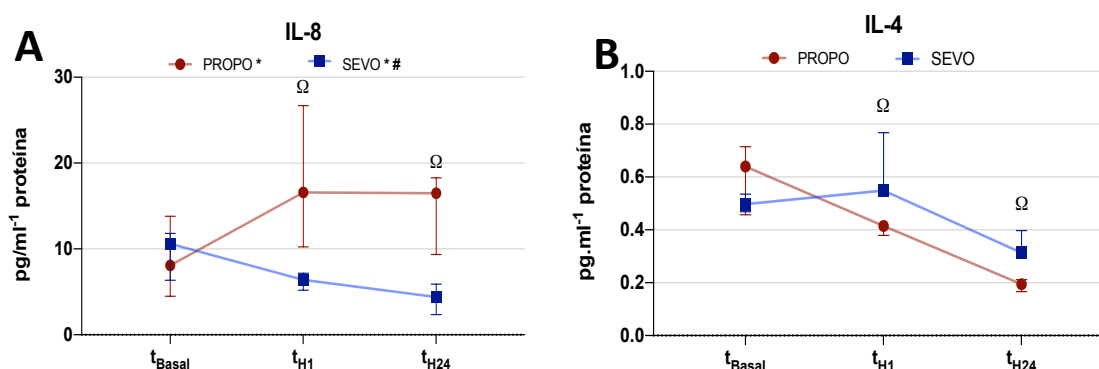


Figura 17. Evolución en los niveles de mediadores inflamatorios en suero arterial en ambos grupos. Expresado en mediana y rango intercuartil. (A) Interleucina-8 (IL-8) y (B) Interleucina-4 (IL-4). t_{Basal} : Basal; t_{H1} : Post-resección hepática; t_{H24} : 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano. * $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H1} ; # $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H24} ; Ω $p < 0.05$ PROPO vs SEVO.

Mediadores inflamatorios en suero de la vena porta:

Se ha producido un aumento de los valores de IL-6 tras la hepatectomía en el grupo PROPO y un ligero descenso significativo de los mismos en el grupo SEVO. Los niveles de IL-6 del grupo PROPO han sido mayores a los del grupo SEVO en t_{H1} . Por el contrario, la IL-10 ha experimentado un descenso significativo en el grupo PROPO desde t_{Basal} a t_{H1} . El grupo SEVO ha presentado una tendencia a mantener niveles más altos de IL-10 en t_{H24} frente al grupo anestesiado con propofol. No hemos observado diferencias en el resto de mediadores obtenidos en el suero de la vena porta (Tabla 9).

6. RESULTADOS

	Grupo	t _{Basal}		t _{H1}		t _{H24}	
		Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p
IL-1 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	7.7 (5.4-10.6)	0.24	8.8 (8.6-9.3)	1	8.9 (7.2-10.4)	0.24
	SEVO	4.2 (3.5-10.3)		9.6 (6.2-17.1)		7.7 (5.2-9.3)	
IL-2 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	5.9 (5.1-11.5)	0.66	6.9 (3.5-10.4)	0.56	5.4 (3.7-7.9)	0.66
	SEVO	6.9 (5.4-10.5)		3.7 (2.4-10.9)		5.9 (3.3-6.3)	
IL-4 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	0.62 (0.49-0.72)	0.62	0.45 (0.42-0.72)	0.8	0.19 (0.16-0.55)	0,14
	SEVO	0.48 (0.39-0.78)		0.55 (0.41-0.72)		0.43 (0.26-0.65)	
IL-6 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO *	1.59 (1.45-1.89)	0.46	2.07 (1.71-2.6)	0.016	1.8 (1.53-2.69)	0.17
	SEVO *	1.6 (1.56-2.15)		1.56 (1.47-1.69)		1.63 (1.38-1.65)	
IL-10 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO *	9.5 (7.4-11.5)	1	6.7 (5.5-8.1)	0.11	7.7 (7.2-7.7)	0.059
	SEVO	9.5 (7.9-11.2)		7.5 (6.8-15.3)		8.2 (7.8-10)	
TNF (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	13.3 (8.1-14.5)	0.75	13.4 (10.9-15.6)	0.83	12.4 (9.2-14.7)	0.67
	SEVO	12.9 (9.4-14.4)		12.6 (12.2-13.7)		11.8 (10.8-12.9)	
MCP (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	72 (44-89)	0.53	55 (41-115)	0.46	51 (42-72)	0.91
	SEVO	72 (57-97)		74 (57-117)		51 (46-98)	

Tabla 9. Mediadores inflamatorios en suero de vena porta. t_{Basal}: Basal; t_{H1}: Post-resección hepática; t_{H24}: 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano; p: significación estadística; IQR: Interquartile Range (rango intercuartil); IL-1: Interleucina-1; IL-2: Interleucina-2; IL-4: Interleucina-4; IL-6: Interleucina-6; IL-10: Interleucina-10; TNF: Tumor Necrosis Factor (factor de necrosis tumoral); MCP: Monocyte Chemoattractant Protein (proteína quimiotáctica de monocitos). * p< 0.05 t_{Basal} VS t_{H1}.

Mediadores inflamatorios en suero de vía central:

En la medición de los mediadores del suero de la vía central hemos podido observar un descenso de los niveles de IL-4 en ambos grupos entre t_{Basal} y t_{H24} sin observarse diferencias entre los mismos. Al mismo tiempo, el grupo PROPO, ha presentado un aumento significativo de los valores de TNF a las 24 horas que no hemos obtenido en el grupo SEVO. El TNF ha mantenido una tendencia a tener niveles superiores en el grupo PROPO frente al grupo SEVO siendo significativo en t_{H24}. Por último, destaca que el grupo SEVO ha presentado valores inferiores de IL-2 que el grupo PROPO en t_{H24}. Los niveles de IL-2 han ido descendiendo desde el inicio en los animales anestesiados con sevoflurano (Tabla 10).

Grupo		t_{Basal}		t_{H1}		t_{H24}	
		Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p
IL-1 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	7.5 (4.6-10.4)	0.46	7.9 (7.1-9.7)	0.77	7.5 (6.4-11.8)	0.66
	SEVO	5.7 (3.8-8.3)		6.9 (3.1-11.3)		9.4 (3.7-12.5)	
IL-2 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	5.2 (3.7-8.5)	1	4.2 (3.6-5.2)	0.38	6.2 (6-11.5)	0.021
	SEVO	5.7 (3.1-8.2)		3.5 (3.1-5.8)		2.36 (1.7-4.3)	
IL-4 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO * #	0.54 (0.5-0.58)	0.91	0.34 (0.24-0.45)	0.11	0.31 (0.28-0.39)	0.34
	SEVO #	0.54 (0.45-0.77)		0.51 (0.34-0.61)		0.35 (0.3-0.49)	
IL-6 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	1.64 (1.23-1.89)	0.83	1.65 (1.42-1.74)	0.34	1.27 (1.16-1.77)	0.46
	SEVO	1.63 (1.53-1.68)		1.6 (1.39-1.62)		1.6 (1.25-1.89)	
IL-10 (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO #	7 (5.7-7.9)	0.11	7.4 (7-8.5)	0.75	8.2 (7.7-9.4)	0.75
	SEVO	7.9 (7.2-9.4)		7.2 (7.1-8.1)		8.4 (6.1-9.5)	
TNF (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO # &	11.8 (8.4-12.6)	0.46	12.7 (10.9-14.1)	0.91	17 (14.3-17.3)	0.047
	SEVO	10.1 (9-13.4)		12.3 (11.8-13.6)		12.3 (10-14.8)	
MCP (pg.ml ⁻¹ proteína)	PROPO	76 (64-80)	0.91	81 (47-116)	0.6	61 (52-72)	0.14
	SEVO #	72 (68-81)		72 (59-73)		53 (50-56)	

Tabla 10. Mediadores inflamatorios en suero de vía central. t_{Basal}: Basal; t_{H1}: Post-resección hepática; t_{H24}: 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano; p: significación estadística; IQR: Interquartile Range (rango intercuartil); IL-1: Interleucina-1; IL-2: Interleucina-2; IL-4: Interleucina-4; IL-6: Interleucina-6; IL-10: Interleucina-10; TNF: Tumor Necrosis Factor (factor de necrosis tumoral); MCP: Monocyte Chemoattractant Protein (proteína quimiotáctica de monocitos). * p< 0.05 t_{Basal} vs t_{H1}. # p< 0.05 t_{Basal} vs t_{H24}. & p< 0.05 t_{H1} vs t_{H24}.

Mediadores inflamatorios y de apoptosis en tejido:

- Biopsia t_{H1} (WB):

Inicialmente tras la resección, hemos observado pocos cambios en la mayoría de los mediadores inflamatorios y de apoptosis respecto al t_{Basal}. La expresión de ICAM-1 ha sido significativamente mayor en el grupo PROPO. Tanto la expresión del NF-κB como la de ICAM-1 han presentado una tendencia ascendente sin llegar a la significación estadística en ambos grupos al comparar con t_{Basal}. La expresión de caspasa 3 ha sido mayor en el grupo SEVO en t_{H1} de forma puntual (Tabla 11).

- Biopsia 24h (WB):

En t_{H24} hemos hallado diferencias mayores que podemos observar en la Figura 5. Hemos observado mayor expresión de citoquinas proinflamatorias como son IL-6 y TNF en el grupo PROPO frente al grupo SEVO. Sin embargo, no hemos obtenido diferencias entre los grupos en las mediciones de IL-1 β e IL-10. Además, el grupo PROPO también ha presentado mayor expresión de otros mediadores inflamatorios como son NF-kB e ICAM-1. La tendencia general de ICAM-1 ha continuado siendo ascendente.

Respecto a la apoptosis, hemos observado una mayor expresión de *cleaved caspasa* y caspasa-3 en el grupo PROPO frente al grupo SEVO (Tabla 11 y Figura 18).

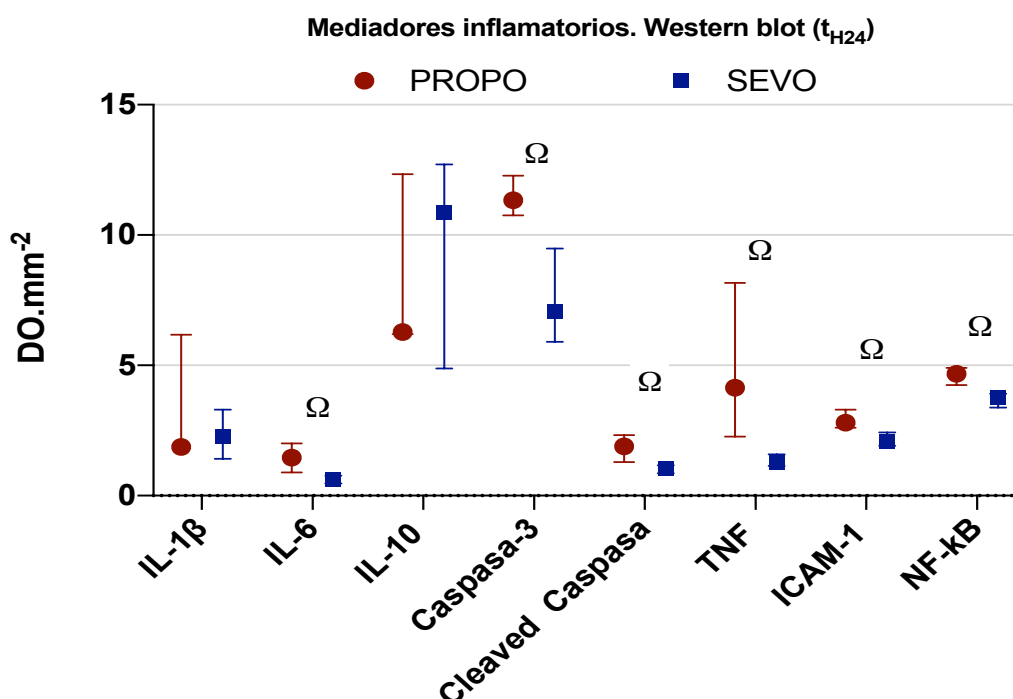


Figura 18. Comparación de mediadores inflamatorios en tejido por Western blot entre ambos grupos en t_{H24} . Expresado en mediana y rango intercuartil. t_{Basal} : Basal; t_{H1} : Post-resección hepática; t_{H24} : 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano. Ω $p < 0.05$ PROPO vs SEVO.

6. RESULTADOS

	Grupo	t _{Basal}		t _{H1}		t _{H24}	
		Median (IQR)	p	Median (IQR)	p	Median (IQR)	p
IL-1 β (DO.mm ⁻²)	PROPO	3 (2.21-3.94)	0.24	2.67 (1.83-3.31)	0.56	1.86 (1.58-6.17)	1
	SEVO	2.30 (1.72-2.99)		2.06 (0.92-4.10)		2.29 (1.41-3.30)	
IL-6 (DO.mm ⁻²)	PROPO	0.93 (0.53-1.62)	0.56	0.9 (0.51-1.46)	0.77	1.46 (0.89-2.01)	0.021
	SEVO	0.83 (0.42-1.87)		0.88 (0.63-1.78)		0.62 (0.47-0.77)	
IL-10 (DO.mm ⁻²)	PROPO	11.78 (8.94-15.64)	0.77	11.1 (8.95-14.93)	0.77	6.27 (6.20-12.33)	0.77
	SEVO	9.62 (9.35-11.96)		11.84 (8.22-13.06)		10.86 (4.88-12.71)	
Caspasa-3 (DO.mm ⁻²)	PROPO	7.38 (5.38-8.72)	0.38	6.18 (5.99-6.97)	0.046	11.33 (10.75-12.27)	0.021
	SEVO	8.85 (5.76-11.75)		8.41 (7.29-8.98)		7.07 (5.9-9.48)	
Cleaved Caspasa (DO.mm ⁻²)	PROPO	0.7 (0.39-1.14)	1	0.45 (0.24-0.63)	0.056	1.88 (1.29-2.32)	0.043
	SEVO	0.74 (0.5-1.11)		0.51 (0.29-0.78)		1.05 (0.86-1.16)	
TNF (DO.mm ⁻²)	PROPO	4.52 (2.41-5.79)	0.38	3.61 (2.28-5.58)	0.08	4.14 (2.27-8.17)	0.021
	SEVO	5.39 (3.05-6.5)		7.95 (3.81-8.69)		1.27 (1.13-1.58)	
ICAM-1 (DO.mm ⁻²)	PROPO	0.51 (0.27-1.05)	0.56	1.23 (1.17-2.09)	0.021	2.8 (2.6-3.3)	0.021
	SEVO	0.59 (0.37-0.95)		0.87 (0.68-1.06)		2.07 (1.91-2.43)	
NF-kB (DO.mm ⁻²)	PROPO	3.4 (2.37-3.94)	0.38	5.89 (4.81-6.41)	0.24	4.67 (4.24-4.89)	0.021
	SEVO	3.09 (3.02-3.33)		5.16 (4.85-5.32)		3.77 (3.38-3.91)	

Tabla 11. Mediadores inflamatorios en tejido hepático (Western Blot). t_{Basal}: Basal; t_{H1}: Post-resección hepática; t_{H24}: 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano; p: significación estadística; IQR: Interquartile Range (rango intercuartil); IL-1 β : Interleucina-1 β ; IL-6: Interleucina-6; IL-10: Interleucina-10; Cleaved Caspasa: Caspasa escindida; TNF: Tumor Necrosis Factor (factor de necrosis tumoral); ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1 (molécula de adhesión intercelular); NF-kB: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas).

6.4. PARÁMETROS DE LA HEMODINÁMICA HEPÁTICA Y APOORTE DE OXÍGENO

Como esperábamos, tras la resección se ha observado un aumento de PP que se ha mantenido hasta el final del experimento tanto en el grupo PROPO como en el grupo SEVO (Tabla 12 y Figura 19A). Los grupos de estudio no han presentado diferencias en los valores de PP ni en el momento basal, ni tras la

resección (t_{H1}). El uso del propofol ha asociado una tendencia a mantener la PP más baja salvo en t_{H1} . A las 24 horas del estudio, la PP ha sido menor en el grupo PROPO.

Tanto el flujo portal como el flujo de la arteria hepática han experimentado cambios importantes. Se ha producido un aumento del flujo portal desde el momento post-resección hasta las 24 horas. Al calcular el flujo portal por cada 100 g de tejido hemos observado que aumenta progresivamente, sin existir diferencias entre los dos grupos de estudio (Tabla 12 y Figura 19B).

	Grupo	t_{Basal}		t_{H1}		t_{H24}	
		Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p
PP (mmHg)	PROPO * #	9 (9-14)	0.07	23 (16-24)	0.75	18 (15-19)	0.011
	SEVO * #	16 (11-17)		20 (15-26)		21 (20-22)	
FVP (ml.min ⁻¹)	PROPO &	478 (445-780)	0.75	360 (229-487)	0.75	580 (435-900)	0,75
	SEVO # &	508 (375-710)		354 (333-457)		750 (507-896)	
FAH (ml.min ⁻¹)	PROPO * #	175 (155-730)	0.67	50 (40-72)	0.75	60 (49.5-110)	0.09
	SEVO * #	185 (128-247)		60 (25-74)		35 (23-80)	
FHT (ml.min ⁻¹)	PROPO * &	1140 (686-1180)	0.11	410 (277-552)	0.6	700 (493-971)	0.75
	SEVO * &	693 (503-957)		428 (360-522)		790 (577-927)	
FVP/100 g (ml.min ⁻¹ .100 g ⁻¹)	PROPO * # &	60.9 (45.1-90)	0.91	212.8 (134.8-265.1)	0.46	316.5 (256-516.9)	0.34
	SEVO * # &	57.2 (48.2-72.2)		223.3 (201.6-292.8)		380.7 (305.8-616)	
FAH /100 g (ml.min ⁻¹ .100 g ⁻¹)	PROPO	20.9 (18.3-73.9)	0.34	34.4 (20.6-41.5)	91	34.6 (27.2-67.2)	0.11
	SEVO	20.8 (16-25.3)		35.5 (16.8-42.7)		20.3 (16.9-42)	

Tabla 12. Parámetros de la hemodinámica hepática. t_{Basal} : Basal; t_{H1} : Post-resección hepática; t_{H24} : 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano; p : significación estadística; IQR: Interquartile Range (rango intercuartil); PP: Presión portal; FVP: Flujo de la vena porta; FAH: Flujo de la arteria hepática; FHT: Flujo hepático total. * $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H1} . # $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H24} . & $p < 0.05$ t_{H1} vs t_{H24} .

En contraposición, hemos podido observar un descenso del flujo de la arteria hepática tras realizar la resección, que se ha mantenido a las 24 horas.

No hemos encontrado variación del flujo de la arteria hepática por cada 100 g de tejido durante todo el experimento en ninguno de los dos grupos ni diferencias entre los mismos (Tabla 12 y Figura 19C).

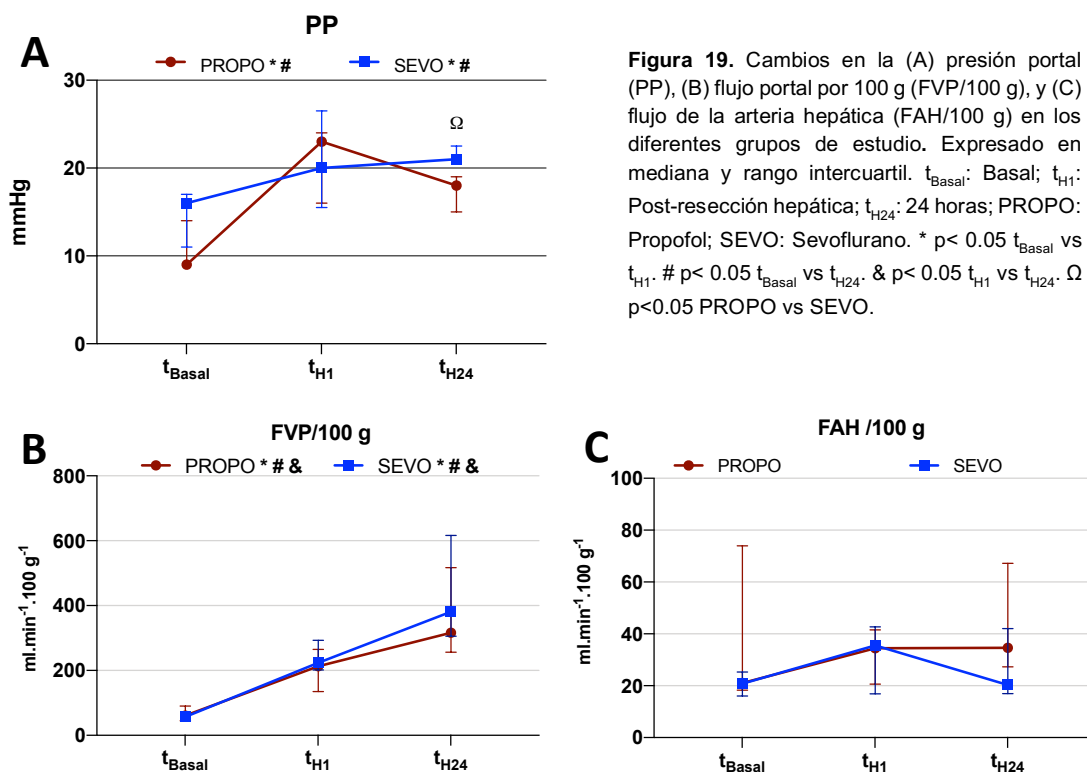


Figura 19. Cambios en la (A) presión portal (PP), (B) flujo portal por 100 g (FVP/100 g), y (C) flujo de la arteria hepática (FAH/100 g) en los diferentes grupos de estudio. Expresado en mediana y rango intercuartil. t_{Basal}: Basal; t_{H1}: Post-resección hepática; t_{H24}: 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano. * p < 0.05 t_{Basal} vs t_{H1}. # p < 0.05 t_{Basal} vs t_{H24}. & p < 0.05 t_{H1} vs t_{H24}. Ω p < 0.05 PROPO vs SEVO.

Al calcular el aporte de oxígeno por cada 100 g de tejido, hemos observado que la oxigenación tiende a aumentar en ambos grupos siendo significativo este aumento en el grupo PROPO. El aporte de oxígeno que recibe el hígado proveniente de la arteria, no ha variado a lo largo del experimento. No hemos observado diferencias entre los grupos de estudio en ninguno de estas mediciones (Tabla 13). La hemoglobina ha mantenido una tendencia descendente siendo significativo este descenso en el grupo PROPO en t_{H24} respecto a t_{H1}, pero sin diferencias entre los grupos estudiados (Tabla 13).

6. RESULTADOS

	Grupo	t_{Basal}		t_{H1}		t_{H24}	
		Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p
Hb (g.dl ⁻¹)	PROPO &	10.9 (8.9-11.7)	0.75	8.9 (8.3-9.5)	0.09	7.5 (6.5-8)	0.46
	SEVO	10.4 (9.7-10.8)		10 (9.1-10.7)		7.6 (6.8-9.4)	
DhaO ₂ 100 g (ml.min ⁻¹ .100 g ⁻¹)	PROPO	2.68 (2.33-8.72)	0.46	4.17 (2.69-5.31)	0.6	4.2 (2.77-7.51)	0.32
	SEVO	2.93 (2.17-3.23)		5.09 (2.45-5.94)		2.29 (2.06-5.03)	
DpvO ₂ 100 g (ml.min ⁻¹ .100 g ⁻¹)	PROPO # &	6.52 (4.22-9.99)	0.91	16.4 (11.37-22.13)	0.25	26.88 (22.91-45.03)	0.46
	SEVO *	6.42 (5.15-7.97)		21.23 (16.96-23.67)		39.26 (24.82-49.98)	
hDO ₂ 100 g (ml.min ⁻¹ .100 g ⁻¹)	PROPO * # &	11.92 (9.45-14.46)	0.11	20.57 (15.24-26.26)	0.25	31.4 (28.11-49.96)	0.62
	SEVO *	9.36 (7.33-11.21)		26.6 (21.35-27.54)		41.33 (29.76-52.36)	

Tabla 13. Hemoglobina y aporte de oxígeno hepático. t_{Basal}: Basal; t_{H1}: Post-resección hepática; t_{H24}: 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano; p: Significación estadística; IQR: Interquartile Range (rango intercuartil); Hb: Hemoglobina; DhaO₂ 100 g: Aporte de oxígeno arterial por 100 g de tejido; DpvO₂ 100 g: Aporte de oxígeno de la vena porta por 100 g de tejido; hDO₂ 100 g: Aporte de oxígeno total por 100 gr de tejido. * p< 0.05 t_{Basal} vs t_{H1}. # p<0.05 t_{Basal} vs t_{H24}. & p< 0.05 t_{H1} vs t_{H24}.

6.5. PARÁMETROS DE LA HEMODINÁMICA SISTÉMICA

No se han observado diferencias significativas entre las variables de hemodinámica sistémica que han presentado ambos grupos ni en el momento basal, ni tras la resección hepática ni a las 24 horas. Destaca un descenso del IRVS desde el inicio hasta las 24 horas en ambos brazos del estudio. El IC ha aumentado en el grupo PROPO en t_{H24} (Tabla 14).

6. RESULTADOS

Grupo		t _{Basal}		t _{H1}		t _{H24}	
		Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p
FC (rpm)	PROPO #	97 (82-114)	0.46	111 (96-128)	0.16	144 (110-150)	0.46
	SEVO *	110 (94-114)		129 (121-130)		116 (107-144)	
PAM (mmHg)	PROPO	108 (74-120)	0.6	87 (78-101)	0.4	68 (66-85)	0.09
	SEVO # &	89 (85-97)		82 (74-93)		64 (52-68)	
PVC (mmHg)	PROPO	7 (6-11)	0.29	7 (3-11)	0.45	7 (5.5-10)	0.17
	SEVO *	11 (7-14)		10 (4-13)		12 (6.5-13.5)	
VVS (%)	PROPO	24 (18-27)	0.4	18 (16-20)	0.71	23 (10-28)	0.29
	SEVO	20 (16-24)		17 (15-24)		16 (8-21)	
GEDVI (ml.m ⁻²)	PROPO	426 (350-504)	0.91	410 (291-461)	0.8	458 (355-546)	0.11
	SEVO	455 (356-484)		387 (315-672)		349 (263-396)	
IC (l.min ⁻¹ .m ⁻²)	PROPO # &	2.65 (2.56-3.23)	0.91	2.88 (2.28-3.35)	0.91	3.46 (3.41-4.9)	0.4
	SEVO	2.66 (2.56-3.06)		2.47 (1.95-4.81)		3.46 (2.61-3.93)	
IRVS (dyn.sec.cm ⁻⁵ .m ²)	PROPO # &	2745 (2054-2903)	0.25	2424 (1957-2805)	0.6	1302 (1089-1663)	0.46
	SEVO #	2345 (2041-2604)		2279 (1515-2855)		1220 (957-1559)	

Tabla 14. Parámetros de la hemodinámica sistémica. t_{Basal}: Basal; t_{H1}: Post-resección hepática; t_{H24}: 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano; p: significación estadística; IQR: Interquartile Range (rango intercuartil); FC: Frecuencia cardíaca; PAM: Presión arterial media; PVC: Presión venosa central; VVS: Variabilidad del volumen sistólico; GEDVI: Global end diastolic volume index (índice de volumen global diastólico final); IC: Índice cardíaco; IRVS: Índice de resistencia vasculares sistémicas. * p< 0.05 t_{Basal} vs t_{H1}. # p<0.05 t_{Basal} vs t_{H24}. & p< 0.05 t_{H1} vs t_{H24}.

6.6. MARCADORES DE DAÑO HEPÁTICO Y FUNCIÓN HEPÁTICA

No se han observado diferencias entre los grupos de estudio en los análisis de INR, ALT y lactato. Los niveles de lactato han presentado un ascenso progresivo desde el t_{Basal} hasta t_{H24} en ambos grupos (Tabla 15). Es importante que sólo en el grupo PROPO se ha observado un aumento tanto del INR como del ALT a las t_{H24} respecto al t_{H1} (Tabla 15).

Los valores basales de ICG-PDR de nuestro modelo, después de haber anestesiado a los animales de estudio y haberlos puesto en ventilación mecánica

son: $15\%.\text{min}^{-1}$ en el grupo PROPO; $14.7\%.\text{min}^{-1}$ en el grupo SEVO. Hemos obtenido un descenso drástico del valor del PDR a partir de t_{H1} , sin diferencias entre los grupos de estudio (Tabla 15).

Grupo		t_{Basal}		t_{H1}		t_{H24}	
		Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p	Mediana (IQR)	p
Lactato (mmol.l ⁻¹)	PROPO * #	1.5 (1.1-1.6)	0.67	3.3 (3-3.7)	0.24	4.6 (3.4-7.4)	0.46
	SEVO * #	1.3 (1.1-1.5)		3.6 (3.1-5.1)		7.5 (3.8-8.1)	
INR	PROPO &	0.79 (0.77-0.87)	0.28	0.85 (0.78-0.89)	0.29	1.73 (1.53-2.18)	0.88
	SEVO	0.82 (0.81-0.97)		0.81 (0.64-0.98)		1.99 (1.72-2.21)	
ALT (U.l ⁻¹)	PROPO &	47 (39-93.5)	0.21	38 (24.5-52.5)	1	86 (71.5-144.5)	0.1
	SEVO	36 (35-47.5)		32.5 (27.2-46.7)		60 (42-123)	
PDR (ICG) (%.min ⁻¹)	PROPO * #	15 (8.8-17.7)	0.75	4.2 (2.7-6.5)	0.46	3.7 (2.4-5)	0.83
	SEVO * #	14.7 (10.4-17.6)		6.1 (4.25-7)		3.2 (2.9-6)	

Tabla 15. Marcadores de daño hepático y función hepática. t_{Basal} : Basal; t_{H1} : Post-resección hepática; t_{H24} : 24 horas; PROPO: Propofol; SEVO: Sevoflurano; p : significación estadística; IQR: Interquartile Range (rango intercuartil); INR: Razón Normalizada internacional; ALT: Alanina aminotransferasa; PDR (ICG): Aclaramiento de verde de indocianina. * $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H1} . # $p < 0.05$ t_{Basal} vs t_{H24} . & $p < 0.05$ t_{H1} vs t_{H24} .

7.DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo hemos podido constatar que el uso del sevoflurano en una hepatectomía subtotal presenta efectos beneficiosos frente al propofol, modulando más favorablemente la respuesta inflamatoria tanto local como sistémica y mitigando además la lesión histológica temprana.

Como ya se expuso en la introducción, actualmente todavía no está claro el efecto del propofol o los anestésicos volátiles sobre la evolución tras una resección hepática, porque los resultados de los estudios sobre este tema son contradictorios y además adolecen de algunos defectos metodológicos. En el Anexo I se encuentra un resumen de los trabajos publicados sobre este tema. Entre los puntos débiles de los trabajos publicados está que en general analizan conjuntamente procedimientos muy dispares, como hepatectomías tanto menores como mayores. Nuestra técnica quirúrgica lleva a cabo una resección del 80% del peso del hígado, lo que ya se consideraría una resección límite para la viabilidad en humanos. Además, en otro estudio de nuestro grupo de investigación, en el que hemos realizado la misma técnica quirúrgica, hemos comprobado mediante volumetría por TC, que el peso del remanente después de la cirugía no reflejaba el peso original del hígado debido al edema y congestión secundarios. En dicho trabajo, las mediciones realizadas por TC mostraron que la hepatectomía real realizada correspondía al 90% del volumen hepático (310). Aunque en nuestro experimento no hemos realizado mediciones con el TC, asumimos que la resección realmente implica el 90% del volumen hepático, puesto que la técnica quirúrgica empleada es la misma. De esta manera, nos encontraríamos ante una hepatectomía subtotal, ideal para explorar

el FHPH o SFFS (14,17). De hecho, se trata del primer modelo experimental de hepatectomía subtotal en cerdos que analiza hemodinámica hepática, mediadores inflamatorios tanto a nivel local como sistémico e histopatología, lo cual aporta información fundamental del efecto de los anestésicos en cirugía hepática mayor.

Otro problema de los estudios que comparan propofol y anestésicos volátiles en cirugía hepática hasta ahora, es que se centran en la lesión por isquemia reperusión al analizar datos de cirugía hepática con clampaje vascular y trasplante hepático (299,300,302). En el pasado las hepatectomías mayores se realizaban con tiempos largos de clampaje vascular, lo cual asociaba una lesión por isquemia reperusión importante similar a la del trasplante. Hoy en día, la tendencia es realizar clampajes más cortos o clampaje intermitente, mitigando así el daño secundario. En nuestro trabajo hemos querido acercarnos a la situación clínica actual en la que se realiza una hepatectomía en humanos, con fases de unos minutos de isquemia-reperusión, como ocurre en nuestro experimento al canalizar la vena porta para medir la presión portal. Por otra parte, la manipulación quirúrgica durante la intervención también puede comprometer el flujo hepático durante la resección. Los tiempos de clampaje vascular largos se asocian con alteraciones en la cadena respiratoria mitocondrial y mayor incidencia del fracaso hepático (157). Aunque nuestro modelo no asocie un clampaje vascular largo, el aumento de flujo al que se ve sometido el sinusoides puede desencadenar la liberación y expresión de mediadores inflamatorios, como se ha demostrado *in vitro* (127). Además, la pérdida de sangre y el hipercatabolismo de los hepatocitos pueden favorecer el estrés oxidativo a través del déficit de oxígeno, deterioro de la respiración celular y producción de

radicales libres (154,157). Por todo ello, es razonable pensar que el procedimiento asocie una respuesta inflamatoria, y dado el grado de agresión, que pueda tener repercusión en el postoperatorio. Asumiendo todo lo anterior, nos encontraríamos ante una respuesta inflamatoria multifactorial que posiblemente asocie un componente leve de isquemia-reperfusión, como el que ocurre en una hepatectomía en humanos.

COMPARACIÓN DEL PROPOFOL Y EL SEVOFLURANO SOBRE LA LESIÓN HISTOLÓGICA HEPÁTICA SECUNDARIA A LA HEPATECTOMÍA SUBTOTAL

En nuestro trabajo hemos observado que la lesión histológica que se produce en el grupo PROPO es similar a otros experimentos previos de cirugía hepática mayor y FHPH (75,132,133). Es muy relevante que desde 15 minutos después de la resección el grado de lesión observada en el tejido hepático es menor en los cerdos anestesiados con sevoflurano: menor congestión, hemorragia y desprendimiento endotelial. Esto demuestra que este anestésico ejerce un efecto notablemente beneficioso, al menos en el periodo precoz tras la hepatectomía.

El mecanismo por el cual esto ocurre todavía no está claro. Es sabido que el sevoflurano puede ejercer un efecto protector sobre el endotelio a través de los canales de potasio ATP dependientes y la liberación de NO (273,313). La estimulación de su producción por el sevoflurano puede favorecer la vasodilatación local de los sinusoides y aumentar su distensibilidad, atenuando así la lesión traumática. Por ello, es lógico observar menor grado de congestión en este mismo grupo. El propofol también ha demostrado aumentar el NO a

través de la eNOS, pero en un modelo de cirugía de riñón que incluía lesión por isquemia reperusión (235). Es posible que este efecto no se produzca en el sinusoides, o que sea menos acusado con el propofol que con el sevoflurano. También se ha comprobado en varios estudios que el sevoflurano tiene un efecto protector de la integridad del glicocálix, mecanismo por el que puede atenuar la lesión sinusoidal (263,280,314,315). Este efecto podría depender del carácter lipofílico del sevoflurano, que le confiere propiedades de estabilizador de membrana (260), lo que podría atenuar la degradación del glicocálix y proteger de la ruptura del sinusoides.

A las 24 horas la puntuación del score histológico disminuye en ambos grupos como sucedía en nuestros trabajos previos (174,310). El motivo de que esto suceda es que el remanente hepático se acomoda a la nueva situación y variables como la congestión y el edema mejoran. Sin embargo, seguimos observando mayor desprendimiento endotelial en el grupo PROPO lo que supone mayor lesión estructural.

EFECTO SOBRE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

El grado de agresión quirúrgica influye en la respuesta inflamatoria secundaria. Tanto en procedimientos quirúrgicos como en el politrauma se ha relacionado el grado de agresión con el aumento de mediadores inflamatorios (22,316). En cirugía menor el estrés quirúrgico es moderado y la respuesta inflamatoria asociada es limitada. En cambio, en cirugía mayor, con tiempos quirúrgicos largos y pérdidas de sangre importantes, el riesgo de desarrollar una respuesta inflamatoria es mayor y puede influir sobre la evolución postoperatoria. Por ello, puede ser muy importante modular la respuesta inflamatoria en una

hepatectomía subtotal y al analizar esa modulación evitar modelos que mezclen hepatectomías menores.

El propofol y el sevoflurano han demostrado ejercer efectos moduladores de la inflamación en diferentes órganos y concretamente en hígado, tanto en hepatectomía como en trasplante hepático (Anexo I). Se ha comprobado que el sevoflurano mitiga la lesión y reduce la circulación y expresión de mediadores inflamatorios en procesos de isquemia reperusión de corazón (273), pulmón (268), riñón (317) o cirugía vascular mayor (263,289). En cambio el propofol ha presentado un perfil más favorable que los anestésicos halogenados, por obtener un balance más equilibrado entre citoquinas pro- y antiinflamatorias, en histerectomía abdominal (238) y craniectomía (292). Varios estudios han mostrado que el sevoflurano ejerce más efecto antiinflamatorio que el propofol en cirugía de pulmón, con una disminución de mediadores inflamatorios circulantes (267,291). Es decir, ambos han demostrado ejercer efectos antiinflamatorios, pero existe controversia sobre cuál es mejor dependiendo del órgano analizado (Anexo II). Concretamente en nuestro área de trabajo, la cirugía e isquemia reperusión hepáticas, varios trabajos han demostrado que ambos anestésicos disminuyen los mediadores proinflamatorios circulantes (239,241,277,279). Sin embargo, los resultados en las hepatectomías mayores son escasos y contradictorios (Anexo I).

Uno de los principales hallazgos de nuestro experimento es que el sevoflurano atenúa la respuesta inflamatoria sistémica frente al propofol tras una hepatectomía extensa. El aumento de IL-8 acompañado de unos niveles más bajos de IL-4, muestran una activación temprana de la respuesta inflamatoria en

los animales anestesiados con propofol. Esta proporción de citoquinas se ha relacionado con un mayor riesgo de SIRS (316).

Resulta interesante observar que el aumento de IL-8 tras la resección en la circulación sistémica en el grupo propofol se detecta antes de que se produzcan alteraciones en los mediadores a nivel hepático. Ello indica que se inicia una respuesta inflamatoria en otros territorios antes que la respuesta local hepática.

La expresión de IL-8 podría producirse por varios mecanismos. En general su expresión responde al aumento en los niveles de IL-1 β , IL-6 y TNF (318), que en nuestro experimento no se observan ni en circulación sistémica ni en tejido hepático en el momento post-resección. Sin embargo, inmediatamente tras la resección sí que encontramos un aumento de IL-6 en sangre portal en los cerdos anestesiados con propofol, con concentraciones superiores a las del grupo SEVO. Probablemente este dato sea debido a la manipulación quirúrgica (129,135) y por ello podría desencadenar la liberación de IL-8 en el grupo PROPO. En un estudio en humanos se ha confirmado que la producción de IL-6 es dependiente del intestino y se correlaciona con el grado de resección hepática, sugiriendo la hipótesis de que pudiese aumentar también su concentración por la falta de aclaramiento hepático de la misma (319).

La liberación de mediadores en la circulación portal y el hígado podría estimular la generación de nuevos mediadores en el pulmón, como se ha observado en estudios experimentales de trasplante hepático (320). No obstante, la IL-8 también podría originarse directamente en el pulmón. La ventilación mecánica, a pesar de usar ventilación con volúmenes y presiones

bajos, podría estimular la expresión de mediadores inflamatorios en el pulmón (321). La ventilación mecánica activa el sistema nervioso simpático, y a través de sus terminales puede activar células del sistema inmune (322). Las catecolaminas podrían producir la traslocación del NF- κ B a nivel pulmonar y aumentar la secreción de citoquinas proinflamatorias (323). Sin embargo, la técnica y el tiempo de ventilación mecánica son iguales en ambos grupos y en cambio la IL-8 aumenta precozmente en el grupo PROPO y disminuye en el grupo SEVO respecto al basal. Dado el efecto inhibitorio del sevoflurano sobre el sistema nervioso simpático a nivel pulmonar, podría atenuarse la liberación de citoquinas. Por ello es muy interesante que en el grupo SEVO, en vez de aumentar la expresión de IL-8 a lo largo del experimento, tiende a disminuir, mostrando una atenuación de la respuesta inflamatoria respecto al propofol que se mantiene en el tiempo. Tanto en cirugía de aorta abdominal como en cirugía de tórax ya se han encontrado también menores niveles precoces de IL-8 con sevoflurano que con propofol (289,291).

Respecto a la IL-4, tiende a descender en ambos grupos tras la resección. Sin embargo, el grupo SEVO mantiene niveles más altos que el grupo PROPO, especialmente en sangre arterial, pudiendo atenuarse así la respuesta inflamatoria sistémica. Aunque los efectos de los anestésicos sobre la producción y liberación de la IL-4 aún no están bien definidos, los resultados obtenidos nos llevan a pensar que el sevoflurano mantiene mejor su liberación que el propofol. La IL-4, junto a la IL-10 participa en la modulación de la respuesta inflamatoria. Se ha observado que la administración de IL-4 en isquemia reperfusión hepática en ratas reduce la expresión de TNF- α y

reclutamiento leucocitario (151), por lo que podría ser beneficioso su liberación para atenuar y evitar el SIRS (316).

A las 24 horas los niveles de IL-6 de vena porta se igualan, y sin embargo existe una tendencia en el grupo sevoflurano a mantener niveles más altos de IL-10 en la sangre portal. La IL-10 actúa sobre los macrófagos suprimiendo la secreción de citoquinas proinflamatorias. La tendencia a mantener concentraciones más altas de IL-10 en el grupo SEVO podría suponer una respuesta inflamatoria más balanceada.

A través de la vía venosa central recogemos muestras de sangre que reflejan una mezcla de las citoquinas provenientes de todo el organismo. Es interesante que a las 24h observamos mayores concentraciones de IL-2 y una tendencia al aumento de TNF en el grupo PROPO. La IL-2, además de regular la respuesta inmunitaria, participa en la reacción inflamatoria estimulando la síntesis de interferón e induciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias. Al mismo tiempo la IL-2 es producida por los linfocitos T *helper* y promueve la proliferación linfocitaria. Es muy relevante que, precisamente en cirugía hepática, se ha demostrado que los niveles más altos de IL-2 se relacionan con una mayor incidencia de complicaciones (324). También se ha observado en cirugía hepática que el grupo anestesiado con propofol aumenta el porcentaje de CD3⁺ y CD4⁺ respecto al sevoflurano (325). La diferenciación linfocitaria depende de la IL-2. A pesar de que la cirugía *per se* tiende a disminuir la concentración de esta citoquina, el propofol puede favorecer la activación del sistema inmune, lo que podría ser contraproducente en una respuesta inflamatoria hiperactivada.

En resumen, nuestros resultados indican que el sevoflurano presenta beneficios frente al propofol, al modular la respuesta inflamatoria temprana a nivel sistémico. La tendencia del grupo SEVO a presentar niveles más bajos de citoquinas proinflamatorias (IL-8, IL-6, IL-2 y TNF) y más altos de aquellas que reducen la inflamación (IL-10 e IL-4) nos lleva a pensar en una respuesta más equilibrada y por ello con menor riesgo de llevar a un SIRS u otras complicaciones.

EFFECTO SOBRE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN EL HÍGADO

En cirugía hepática se produce una reacción inflamatoria local por varios mecanismos. En primer lugar, el aumento de flujo portal producido por una hepatectomía extensa genera un estrés en el endotelio, que desencadena una respuesta inflamatoria (127). Como se ha realizado la resección de una gran parte del tejido hepático, todas las funciones vitales que realiza el órgano en condiciones normales quedan a cargo de un reducido número de hepatocitos. Así se genera un estado hipermetabólico con un alto consumo de oxígeno (107). El hipermetabolismo puede producir desacoplamiento en la cadena respiratoria mitocondrial generando radicales libres y conduciendo a la necrosis y apoptosis (48). Los radicales libres son uno de los principales mecanismos de lesión del estrés oxidativo y facilitan al mismo tiempo la generación de nuevos mediadores inflamatorios. Por otra parte una gran resección activa la proliferación de los hepatocitos y favorece la hipertrofia del órgano, con el objetivo de mantener su viabilidad (153,326). La activación de la regeneración implica que se empiecen a activar los genes necesarios para entrar en mitosis y por ello también aumenta el metabolismo en esos hepatocitos que puede favorecer también la inflamación.

Finalmente sabemos que la liberación de mediadores desde otros órganos puede activar también la inflamación local hepática (129,267,319).

Dentro de los mediadores que hemos monitorizado, llama la atención la menor expresión de ICAM-1 en el grupo anestesiado con sevoflurano desde el momento post-resección, lo que indica un menor reclutamiento leucocitario. Este efecto se ha descrito también en un modelo animal de isquemia reperfusión hepática (270). El aumento de ICAM-1 en el grupo PROPO de manera tan precoz puede estar relacionado con el estrés sobre el sinusoides tal y como se demuestra en estudios *in vitro* (127). De hecho, en el grupo PROPO observamos un mayor desprendimiento endotelial desde t_{H1} en adelante, lo que iría acorde a un mayor “shear stress” sobre el sinusoides. Además, también se han descrito efectos protectores directos del sevoflurano sobre la superficie del endotelio sinusoidal (280) y sobre el reclutamiento leucocitario y plaquetario (271). Todas estas evidencias apuntan a favor de la hipótesis de que el sevoflurano puede proteger la integridad del endotelio, como se ha descrito en otros órganos (260,263).

Es muy interesante observar el comportamiento de la IL-6 y el TNF- α en nuestro modelo. Estas citoquinas se consideran mediadores inflamatorios por excelencia en la respuesta inflamatoria inicial, junto a la IL-1 β . A través del complejo de proteínas NF- κ B promueven la expresión de otros mediadores inflamatorios y amplifican la respuesta inflamatoria desde las CKs (327). Se ha descrito que la inhibición parcial del NF- κ B en situaciones de isquemia-reperfusión podría ser beneficiosa al atenuar la respuesta inflamatoria, limitando la necrosis celular (328). En nuestro modelo, el daño hepático tiene un

componente de isquemia-reperfusión por lo que modular la expresión de NF- κ B podría ser beneficioso.

Las diferencias entre los grupos en la expresión de IL-6, TNF- α , NF- κ B e ICAM-1 halladas en tejido hepático a las 24 horas, nos llevan a pensar que el sevoflurano puede tener un efecto modulador beneficioso de la respuesta inflamatoria en el hígado tras una resección extensa. Otros anestésicos volátiles como el isoflurano, han demostrado modular la respuesta inflamatoria desde las CKs ante agresiones fúngicas por el mismo mecanismo (258). Aún así, en nuestro escenario de la hepatectomía subtotal, estos hallazgos pueden tener una doble lectura. Cuanto más pequeño es el remanente hepático más rápido se inicia la regeneración (165). Sin embargo cuando la resección es hiperextendida como la nuestra, se produce una disminución drástica de la mitosis de los hepatocitos (75). Tanto la IL-6 como el TNF- α son piezas fundamentales en la regeneración hepática (34), por lo que la interpretación de nuestros datos deberíamos realizarla con cautela. Algunos estudios asumen que un aumento temprano de IL-6 y TNF- α puede ser beneficioso para la regeneración (34,35). Otros en cambio, observan que la regeneración precoz puede provocar que la reconstrucción de la arquitectura sea anormal y disfuncional (170,329). En nuestro trabajo, la tendencia a un daño histológico mayor en los cerdos anestesiados con propofol nos lleva a pensar que los niveles más altos de mediadores (IL-6 y TNF- α) son perjudiciales, ya sea por la resección hiperextendida, la respuesta inflamatoria hiperactivada, o una regeneración precoz inapropiada.

Los datos obtenidos en el Western Blot asociados a la lesión histológica observada, sugieren una activación temprana de la respuesta inflamatoria local

en el grupo propofol frente a una modulación de la misma por el sevoflurano. Por todo ello, el sevoflurano actúa de manera precoz protegiendo la microcirculación hepática y atenuando la respuesta inflamatoria tanto a nivel local como sistémico, tal y como se describe en otros estudios (271,277). El mecanismo por el que ejercer sus propiedades protectoras aún no está completamente resuelto, aunque existen varias teorías que intentan resolver esta incógnita. Basándose en estudios de preconditionamiento isquémico, se plantea la hipótesis que relaciona los anestésicos volátiles con la inducción de NO a nivel local protegiendo la microvasculatura (330,331). La inducción de la hemo-oxigenasa 1 (HO-1) secundaria a los anestésicos volátiles es otro posible mecanismo protector de los mismos. Parece que el aumento de HO-1 protege de la lesión hepatocelular y mitiga la respuesta inflamatoria (332,333). Los receptores Adora2b de adenosina podrían ser otra diana del sevoflurano para modular la respuesta inflamatoria. En un trabajo en ratas, se ha observado que, a través de los mismos el sevoflurano evita el secuestro leucocitario y plaquetario en la microvasculatura hepática y disminuye la expresión y liberación de citoquinas proinflamatorias (271). Además, los anestésicos volátiles podrían modular la respuesta inflamatoria actuando a través de las CKs (258) o sobre la superficie endotelial manteniendo la integridad del glicocálix(260,263,280).

EFFECTO SOBRE MARCADORES DE APOPTOSIS

Una hepatectomía subtotal se asocia a una pérdida de sangre y posiblemente un déficit relativo local de oxígeno debido a la manipulación quirúrgica. Todo ello podría activar mecanismos proapoptóticos. Tanto el déficit relativo de oxígeno como las citoquinas (principalmente el TNF- α) y la

generación secundaria de radicales libres, pueden intervenir en la activación de este proceso (48). Bajo visión directa por microscopio óptico no hemos podido evidenciar apoptosis en las biopsias obtenidas en ninguno de los grupos de estudio.

La caspasa-3 es un mediador efector de la apoptosis. En cuanto a su mayor expresión inmediatamente tras la resección en el grupo SEVO podría estar relacionado con la inducción de algún mecanismo antiapoptótico en el grupo PROPO como respuesta al mayor grado de lesión histológica en dicho grupo (como mínimo duplica a la del grupo SEVO en t_{H1}). Por otra parte se ha observado en un modelo de isquemia reperusión hepática en ratas que el propofol suprime la GSK-3 β mitocondrial promoviendo o preservando su fosforilación en Ser9, y de esa manera restringe la apertura de poros en la membrana mitocondrial punto clave en la apoptosis (240). Por este mecanismo el propofol podría atenuar los datos de apoptosis que observamos. Sin embargo, sí que hemos obtenido una mayor expresión de caspasa-3 y *cleaved* caspasa a las 24 horas en el grupo PROPO. Nuestros resultados concuerdan con lo obtenido previamente por Cavalcante et al (279). En su modelo de lesión por isquemia reperusión hepática en ratas, observa que el sevoflurano mantiene las funciones de la mitocondria, probablemente a través de los canales de potasio ATP dependiente (279,334). La preservación de la cadena respiratoria mitocondrial evita la acumulación de calcio intracelular y con ello la muerte celular. Sin embargo, otro estudio en isquemia reperusión hepática en ratas que comparaba el efecto del propofol y el sevoflurano frente a la prevención de la disfunción mitocondrial y por tanto la apoptosis y el estrés oxidativo, mostró un perfil más favorable para el propofol y lo justificó relacionando al sevoflurano con

un deterioro de la respiración mitocondrial (297). No obstante, varios trabajos han descartado efectos hepatotóxicos del sevoflurano *per se*, lo que quita peso a esta hipótesis (244,245). Los dos anestésicos que analizamos han demostrado tener efecto sobre la familia de proteínas Bcl-2 en estudios de lesión por isquemia reperfusión hepática y así podrían intervenir atenuando la apoptosis (239,296). Como ya sabemos, existen diferentes vías de activación de la apoptosis, de las cuales, una de las más importantes es la dependiente de TNF- α (49). También sabemos que el NF-kB puede modular la apoptosis mediante un mecanismo que involucra la inhibición de los sensores de oxígeno dependientes de la hipoxia en situación de isquemia reperfusión (335). Los niveles más altos de TNF- α y NF-kB en tejido hepático en el grupo PROPO, sugieren que la apoptosis podría ser secundaria a la respuesta inflamatoria localizada. Por todo ello, el sevoflurano no sólo modula la respuesta inflamatoria a las 24 horas, sino que además ejerce un efecto antiapoptótico en el plano bioquímico.

EFFECTO SOBRE LA HEMODINÁMICA HEPÁTICA

Una resección extensa o el implante de un injerto pequeño para el tamaño del receptor, producen una serie de cambios en la hemodinámica hepática que pueden resultar contraproducentes para la recuperación del paciente. Por ello varios autores proponen la monitorización de la hemodinámica hepática en el intraoperatorio, con el objetivo de tomar medidas terapéuticas en aquellos casos que fuera necesario (120–122).

Tras una gran resección, la microvasculatura hepática es incapaz de asumir el flujo que llega a través de la porta. La discordancia del flujo portal y el

remanente hepático desencadena una lesión traumática en los sinusoides que pueden ser observadas desde pocos minutos después de la cirugía (132,145). Por otro lado, el hígado tiene un sistema de autorregulación que tiende a mantener un flujo constante. El aumento del flujo portal activa la HABR y provoca la vasoconstricción de la arteria hepática con un descenso del flujo arterial correspondiente (20,84,336). Al aumentar el flujo portal disminuye la concentración local de adenosina lo que produce vasoconstricción de la arteria (20). La vasoconstricción arterial podría comprometer el aporte de oxígeno.

Ambos grupos han tenido un comportamiento similar tanto en los flujos hepáticos como en la presión portal a lo largo del experimento. El 80 % de los casos han cumplido criterios de SFFS (PP y/o FVP/ 100 g altos) en t_{H1} .

A lo largo de todo el experimento el flujo portal por cada 100 gramos de tejido hepático ha aumentado paulatinamente. Ambos grupos han presentado un flujo portal a las 24 horas de la resección superior a 250 ml/min/100 g de tejido. Este límite ha sido establecido en humanos por algunos autores como predictivo de fracaso hepático (92,178) y forma parte de los criterios diagnósticos de SFFS. En nuestro modelo hemos obtenido en t_{H1} que, el flujo portal por 100 g de tejido había aumentado hasta casi alcanzar el límite establecido en el SFFS, superándolo en todos los casos a las 24 horas. En modelos porcinos similares al nuestro se ha observado que cuando el flujo portal por unidad de peso aumenta 5,6 veces tras la resección, la regeneración fracasa, lo que impide la viabilidad del órgano (74). En nuestro trabajo al medir el flujo portal 15 minutos después de la resección, en ningún caso se superó ese límite. A las 24 horas sí que comprobamos que tres casos en cada grupo superaron ese aumento impidiendo la regeneración. A pesar del aumento de flujo portal importante en

ambos grupos, hemos observado un mayor grado de lesión histológica en el parénquima hepático en el grupo PROPO, desde 15 minutos después de la resección. La lesión inicial tras una gran resección probablemente tenga un componente traumático importante por el aumento brusco del flujo que proviene de la porta. Llama la atención que hallemos estas diferencias sin encontrar diferencias en los flujos. De ello se deduce que el sevoflurano aumenta la tolerancia del parénquima hepático al hiperaflujo portal.

En todos los casos hemos observado una disminución del flujo arterial hepático, que podría deberse a la vasoconstricción secundaria a la HABR. Sin embargo, corrigiendo el flujo respecto al peso del hígado remanente, no hay diferencias en el flujo arterial por unidad de volumen a lo largo del procedimiento. Esta situación se describió también en un modelo en ratas (154). Los resultados podrían estar relacionado con el descenso tan marcado del peso hepático. La respuesta del buffer se activa y se produce la vasoconstricción llegando al máximo de acomodación. En el punto de máxima vasoconstricción, el flujo ya no se puede reducir más y quizás por eso se mantiene. Otra posibilidad es la expuesta por Dold et al., que plantearon la hipótesis de que una gran resección produce un estado hipermetabólico en el hígado remanente debido a la necesidad de mantener las funciones vitales y llevar a cabo la regeneración hepática, lo que hace que se mantenga el flujo arterial para asegurar el aporte de oxígeno (154).

Además de la adenosina existen otros mediadores que podrían contribuir al mantenimiento del flujo arterial. Una resección extensa conlleva un aumento del flujo portal que produce “shear stress” sobre el endotelio del sinusoides e induce liberación de NO (337). El aumento de NO a nivel local, podría evitar la

vasoconstricción producida por el lavado de adenosina lo que también podría justificar el mantenimiento de flujo arterial por 100 g.

Al estudiar el comportamiento de la presión portal a lo largo del experimento, en ambos grupos ha tenido la evolución esperable en una resección hepática extensa (120,310). Resulta llamativo que el grupo SEVO tuvo una tendencia a mantener una mayor PP ya desde t_{Basal} frente al grupo PROPO. Aunque en el intraoperatorio la PP se iguala entre ambos grupos alrededor de cifras de 20 mmHg, a las 24h el grupo SEVO presenta una PP mayor que el grupo PROPO que superaba los 20 mmHg. Varios autores han relacionado una presión portal mayor de 20 mmHg con peores resultados y menor supervivencia tras una hepatectomía (93,95,176). A pesar de resultar significativa, la diferencia observada en la PP entre un grupo y otro ha sido muy pequeña.

Los resultados obtenidos podrían tener relación con los efectos de los fármacos sobre la presión portal. La presión portal depende del flujo esplácnico que a su vez depende de la hemodinámica sistémica. También es influida por el tono vascular local. No hemos observado diferencias en la hemodinámica sistémica ni en los flujos hepáticos en los animales, por lo que podríamos pensar que la clave podría estar en el tono vascular local. Se ha descrito que el propofol reduce el tono vascular a través de los canales de potasio (207) y por este mecanismo podría reducir la presión portal. Este efecto vascular directo probablemente sólo se produce mientras el propofol está presente en sangre y desaparece con su aclaramiento. Por ello, el efecto protector estaría limitado al tiempo en que los animales se encuentran bajo el efecto del propofol, lo cual explicaría que no se manifieste a las 24 horas un mejor perfil inflamatorio o de daño histológico como se esperaría con una menor presión portal. De hecho, ya

encontramos lesiones histológicas mayores en el grupo PROPO desde el momento intraoperatorio, mientras este anestésico está actuando, disminuyendo la PP. Por ello deducimos que son más importantes los efectos sobre la cascada de la inflamación y en conjunto resulta más beneficioso el sevoflurano.

MARCADORES DE FUNCIONALIDAD HEPÁTICA Y DAÑO HEPÁTICO

En los datos analíticos no hemos encontrado diferencias entre los grupos. Probablemente estos resultados estén relacionados con la duración del experimento. En las definiciones clásicas de FHPH, se usan parámetros analíticos como son las enzimas hepáticas o el INR y se observan diferencias, pero sólo en los primeros 3 a 7 días postoperatorios (54–56,110). Nuestro experimento sólo duro 24 horas, por lo que es comprensible que no hayamos encontrado diferencias en la capacidad de síntesis (evaluada por el INR) o de eliminación (evaluada por la bilirrubina, que tarda en acumularse). En cuanto a la citolisis, evaluada por las aminotransferasas en sangre, no se manifiesta porque una resección extendida reduce mucho el número de hepatocitos restantes y aunque exista rotura celular es comprensible que el ascenso de las enzimas hepáticas sea pequeño. Aún así el grupo PROPO experimenta un aumento de ALT en t_{H24} lo que apoya nuestros resultados de lesión histológica y respuesta inflamatoria. El aumento de lactato que experimentan nuestros animales seguramente este relacionado con un deterioro del aclaramiento del mismo. Además, como hemos explicado previamente, un remanente pequeño lleva a los hepatocitos a una situación de estrés metabólico. Aunque el aporte de oxígeno se mantiene en ambos grupos es probable que las demandas aumenten y aumente el metabolismo anaerobio para cubrir las necesidades.

Por su parte el PDR-ICG sí que manifiesta cambios notables entre los diferentes momentos analizados, aunque sin diferencia entre los grupos. En todos los casos se observa una disminución importante del aclaramiento con la hepatectomía, lo que sugiere una alta probabilidad de fracaso hepático, como esperábamos y como se ha observado en otros trabajos (118,119). En trasplante hepático también se ha observado que un ICG-PDR menor de $10\%.\text{min}^{-1}$ a las 24 horas es un predictor de disfunción del injerto y de mortalidad (116). Todos estos datos indican la agresividad del procedimiento y la situación límite de nuestro modelo.

Por todo ello, nuestro modelo de SFFS es adecuado para valorar medidas de prevención de la insuficiencia hepática posthepatectomía. El tamaño de la resección realizada (superior al 80%) y los datos del PDR reflejan el hecho de que nuestro estudio se encuentra en el límite de la viabilidad. Es en este punto cuando la respuesta inflamatoria adquiere más relevancia para la evolución postoperatoria. Mientras que otros trabajos no han demostrado diferencias entre el propofol y el sevoflurano en cirugía hepática dada la heterogeneidad de la muestra analizada y la menor agresividad de las resecciones que incluían (281,301,302), nosotros hemos obtenido en esta muestra un perfil más favorable para el sevoflurano. El sevoflurano, independientemente de los flujos hepáticos, ha mitigado la lesión histológica temprana y la expresión de mediadores inflamatorios lo que podría ser beneficioso para la recuperación de la función hepática. Además, ha modulado favorablemente la respuesta inflamatoria sistémica con un balance de citoquinas pro- y antiinflamatorias más equilibrado que el propofol.

En este punto, para continuar nuestra investigación existirían dos vías de estudio. Por un lado, sería necesario más investigación básica para esclarecer las vías moleculares por las que el sevoflurano ejerce los efectos protectores en una hepatectomía subtotal. Por otro lado, el uso del sevoflurano se podría añadir como primer eslabón de tratamiento del SFFS, a otras medidas como el preconditionamiento regenerativo en un modelo de supervivencia más prolongada.

8.CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- La anestesia con sevoflurano atenúa la lesión histológica precoz tras la hepatectomía subtotal.
- El mantenimiento con sevoflurano modula la respuesta inflamatoria sistémica desde el momento post-resección hasta las 24 horas posteriores, observándose un balance más favorable entre citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias que con el propofol.
- El mantenimiento con sevoflurano disminuye la expresión local hepática de mediadores inflamatorios y pro-apoptóticos a las 24 horas del procedimiento quirúrgico.
- El propofol disminuye la presión portal por un mecanismo no aclarado, con independencia de la situación hemodinámica sistémica.
- Por todo ello consideramos que para anestesiarse a los cerdos que se van a someter a una hepatectomía subtotal se debería emplear sevoflurano.

9.BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Couinaud C. Lobes et segments hépatiques: notes sur l'architecture anatomiques et chirurgicale du foie. *Presse Med.* 1954;62(33):709–712.
2. Wisse E, de Zanger RB, Charles K, van der Smissen P, McCuskey RS. The liver sieve: Considerations concerning the structure and function of endothelial fenestrae, the sinusoidal wall and the space of disse. *Hepatology.* 1985;5(4):683–692.
3. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepat.* 2002;1(1):1. <https://doi.org/10.1186/1476.5926-1-1>.
4. Mall FP. A study of the structural unit of the liver. *Am J Anat.* 1906;5(3):227–308.
5. Gebhardt R. Metabolic zonation of the liver: Regulation and implications for liver function. *Pharmacol Therap.* 1992;53(3):275–354.
6. Lough J, Rosenthal L, Arzoumanian A, Goresky CA. Kupffer cell depletion associated with capillarization of liver sinusoids in carbon tetrachloride-induced rat liver cirrhosis. *J Hepatol.* 1987;5(2):190–198.
7. McCuskey RS. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids. *Liver* 2000;20:3–7.
8. Racanelli V, Rehmann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006;43(S1):S54–S62.
9. Wisse E, Luo D, Vermijlen D, Kanellopoulou C, De Zanger R, Braet F. On the function of pit cells, the liver-specific natural killer cells. *Semin Liver Dis.* 1997;17(4):265–286.
10. Court FG, Wemyss-Holden SA, Morrison CP, Teague BD, Laws PE, Kew J, et al. Segmental nature of the porcine liver and its potential as a model for experimental partial hepatectomy. *Br J Surg.* 2003;90(4):440–444.
11. Asencio JM, García Sabrido JL, Olmedilla L. How to expand the safe limits in hepatic resections? *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(6):399–404.
12. Xia Q, Lu TF, Zhou ZH, Hu LX, Ying J, Ding DZ, et al. Extended hepatectomy with segments I and VII as resection remnant: A simple model for small-for-size injuries in pigs. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008;7(6):601–607.
13. Mohkam K, Darnis B, Mabrut JY. Porcine models for the study of small-for-size syndrome and portal inflow modulation: literature review and proposal for a standardized nomenclature. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23:668–680.
14. Court FG, Laws PE, Morrison CP, Teague BD, Metcalfe MS, Wemyss-Holden SA, et al. Subtotal hepatectomy: a porcine model for the study of liver regeneration. *J Surg Res.* 2004;116(1):181–186.
15. Lauth WW. The hepatic artery: Subservient to hepatic metabolism or guardian of normal hepatic clearance rates of humoral substances. *Gen Pharmac.* 1977;8:73–78.
16. Lauth WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial

- blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol.* 1985;249(5):G549–G556.
17. Lautt WW, Legare DJ, Ezzat WR. Quantitation of the Hepatic Arterial Buffer Response to Graded Changes in Portal Blood Flow. *Gastroenterology.* 1990;98(4):1024–1028.
 18. Lautt WW. Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Fed Proc.* 1983;42(6):1662–1666.
 19. Lautt WW, Legare DJ, D'Almeida MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am J Physiol.* 1985;248(3):H331–338.
 20. Fondevila C, Hessheimer AJ, Taurá P, Sánchez O, Calatayud D, De Riva N, et al. Portal hyperperfusion: Mechanism of injury and stimulus for regeneration in porcine small-for-size transplantation. *Liver Transplant.* 2010;16(3):364–374.
 21. Cantré D, Schuett H, Hildebrandt A, Dold S, Menger MD, Vollmar B, et al. Nitric oxide reduces organ injury and enhances regeneration of reduced-size livers by increasing hepatic arterial flow. *Br J Surg.* 2008;95(6):785–792.
 22. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg.* 1992;79(8):757–760.
 23. Tsimogiannis KE, Tellis CC, Tselepis AD, Pappas-Gogos GK, Tsimoyiannis EC, Basdanis G. Toll-like receptors in the inflammatory response during open and laparoscopic colectomy for colorectal cancer. *Surg Endosc.* 2012;26(2):330–336.
 24. Dimopoulou I, Armaganidis A, Douka E, Mavrou I, Augustatou C, Kopterides P, et al. Tumour necrosis factor-alpha (TNF α) and interleukin-10 are crucial mediators in post-operative systemic inflammatory response and determine the occurrence of complications after major abdominal surgery. *Cytokine.* 2007;37(1):55–61.
 25. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood.* 1991;77(8):1627–1652.
 26. Stow JL, Murray RZ. Intracellular trafficking and secretion of inflammatory cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24(3):227–239.
 27. Clavien PA. IL-6, a key cytokine in liver regeneration. *Hepatology.* 1997;25(5):1294–1296.
 28. Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett.* 1992;307(1):97–101.
 29. Ayala A, Lehman DL, Herdon CD, Chaudry IH. Mechanism of Enhanced Susceptibility to Sepsis Following Hemorrhage: Interleukin-10 Suppression of T-Cell Response Is Mediated by Eicosanoid-Induced Interleukin-4 Release. *Arch Surg.* 1994;129(11):1172–1178.
 30. Choileain NN, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg.* 2006;141:1132–1140.
 31. Gunn MD, Nelken NA, Liao X, Williams LT. Monocyte chemoattractant protein-1 is sufficient for the chemotaxis of monocytes and lymphocytes in transgenic mice but requires an additional stimulus for inflammatory

- activation. *J Immunol.* 1997;158(1):376–383.
32. Maus U, Herold S, Muth H, Maus R, Ermert L, Ermert M, et al. Monocytes recruited into the alveolar air space of mice show a monocytic phenotype but upregulate CD14. *Am J Physiol Cell Mol Physiol.* 2001;280(1):L58–L68.
 33. Jackman RP, Utter GH, Muench MO, Heitman JW, Munz MM, Jackman RW, et al. Distinct roles of trauma and transfusion in induction of immune modulation after injury. *Transfusion.* 2012;52(12):2533–50.
 34. Yamaguchi Y, Matsumura F, Liang J, Okabe K, Ohshiro H, Ishihara K, et al. Neutrophil elastase and oxygen radicals enhance monocyte chemoattractant protein-1 expression after ischemia/reperfusion in rat liver. *Transplantation.* 1999;68(10):1459–68.
 35. Bajt ML, Farhood A, Jaeschke H. Effects of CXC chemokines on neutrophil activation and sequestration in hepatic vasculature. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;281(5):G1188–G1195.
 36. Kimura H, Katsuramaki T, Isobe M, Nagayama M, Meguro M, Kukita K, et al. Role of inducible nitric oxide synthase in pig liver transplantation. *J Surg Res.* 2003;111(1):28–37.
 37. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: Regulators of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:89–102.
 38. Hon WM, Lee KH, Khoo HE. Nitric oxide in liver diseases: Friend, foe, or just passerby? *Ann NY Acad Sci.* 2002;962:275–295.
 39. Liu P, Xu B, Spokas E, Lai PS, Wong PYK. Role of endogenous nitric oxide in TNF- α and IL-1 α generation in hepatic ischemia-reperfusion. *Shock.* 2000;13(3):217–223.
 40. Diesen DL, Kuo PC. Nitric Oxide and Redox Regulation in the Liver: Part I. General Considerations and Redox Biology in Hepatitis. *J Surg Res.* 2010;162:95–109.
 41. Malhi H, Gores GJ, Lemasters JJ. Apoptosis and necrosis in the liver: A tale of two deaths? *Hepatology* 2006;43(Suppl 1):S31–S44.
 42. Ding WX, Yin XM. Dissection of the multiple mechanisms of TNF- α -induced apoptosis in liver injury. *J Cell Mol Med.* 2004;8(4):445–454.
 43. Schwabe RF, Uchinami H, Qian T, Bennett BL, Lemasters JJ, Brenner DA. Differential requirement for c-Jun NH₂-terminal kinase in TNF- α - and Fas-mediated apoptosis in hepatocytes. *FASEB J.* 2004;18(6):720–722.
 44. Schwabe RF, Brenner DA. Mechanisms of Liver Injury. I. TNF- α -induced liver injury: role of IKK, JNK, and ROS pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290(4):G583–G589.
 45. Kato A, Gabay C, Okaya T, Lentsch AB. Specific role of interleukin-1 in hepatic neutrophil recruitment after ischemia/reperfusion. *Am J Pathol.* 2002;161(5):1797–803.
 46. Akiyoshi T, Koba F, Arinaga S, Miyazaki S, Wada T, Tsuji H. Impaired production of interleukin-2 after surgery. *Clin Exp Immunol.* 1985;59(1):45–9.
 47. Rüdiger HA, Clavien PA. Tumor necrosis factor α , but not Fas, mediates hepatocellular apoptosis in the murine ischemic liver. *Gastroenterology.* 2002;122(1):202–10.
 48. Suetsugu H, Iimuro Y, Uehara T, Nishio T, Harada N, Yoshida M, et al.

- Nuclear factor κ B inactivation in the rat liver ameliorates short term total warm ischaemia/reperfusion injury. *Gut*. 2005;54(6):835–42.
49. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci*. 1990;79(2):161–165.
 50. Kishimoto T. IL-6: From its discovery to clinical applications. *Int Immunol*. 2010;22(5):347–352.
 51. Teoh N, Field J, Farrell G. Interleukin-6 is a key mediator of the hepatoprotective and pro-proliferative effects of ischaemic preconditioning in mice. *J Hepatol*. 2006;45(1):20–27.
 52. Emond JC, Renz JF, Ferrell LD, Rosenthal P, Lim RC, Roberts JP, et al. Functional analysis of grafts from living donors: Implications for the treatment of older recipients. *Ann Surg*. 1996;224(4):544–554.
 53. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation*. 1999;67(2):321–327.
 54. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: Definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant*. 2005;5:2605–2610.
 55. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242(6):824–829.
 56. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg*. 2007;204(5):854–862.
 57. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149(5):713–24.
 58. Van Den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: Definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*. 2008;28:767–80.
 59. Schreckenbach T, Liese J, Bechstein WO, Moench C. Posthepatectomy liver failure. *Dig Surg*. 2012;29(1):79–85.
 60. Ribeiro HSC, Costa WL, Diniz AL, Godoy AL, Herman P, Coudry RA, et al. Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(4):380–385. <https://www.doi.org/10.1016/j.ejso.2012.12.020>
 61. Filicori F, Keutgen XM, Zanello M, Ercolani G, Di Saverio S, Sacchetti F, et al. Prognostic criteria for postoperative mortality in 170 patients undergoing major right hepatectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11(5):507–12.
 62. Kamiyama T, Nakanishi K, Yokoo H, Kamachi H, Tahara M, Kakisaka T, et al. Analysis of the risk factors for early death due to disease recurrence or progression within 1 year after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2012;10(1):107.

- <https://www.wjso.com/content/10/107>.
63. Ren Z, Xu Y, Zhu S. Indocyanine green retention test avoiding liver failure after hepatectomy for hepatolithiasis. *Hepatogastroenterol*. 2012;59(115):782–784.
 64. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Br J Surg*. 2011;98:1188–1200.
 65. Lafaro K, Buettner S, Maqsood H, Wagner D, Bagante F, Spolverato G, et al. Defining Post Hepatectomy Liver Insufficiency: Where do We stand? *J Gastrointest Surg*. 2015;19(11):2079–2092.
 66. Karanjia ND, Lordan JT, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR, Remington J. A comparison of right and extended right hepatectomy with all other hepatic resections for colorectal liver metastases: A ten-year study. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(1):65–70.
 67. Sun H -C, Qin L-X, Wang L, Ye Q-H, Wu Z-Q, Fan J, et al. Risk factors for postoperative complications after liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005;4:370–374.
 68. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005;54(2):289–296.
 69. Glanemann M, Eipel C, Nussler AK, Vollmar B, Neuhaus P. Hyperperfusion syndrome in small-for-size livers. *Eur Surg Res*. 2005;37(6):335–341.
 70. Kiuchi T, Oike F, Yamamoto H. Small-for-size graft in liver transplantation. *Nagoya J Med Sci*. 2003;66:95–102.
 71. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(3):325–330.
 72. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transplant*. 2002;8(3):233–240.
 73. Truant S, Oberlin O, Sergeant G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant Liver Volume to Body Weight Ratio $\geq 0.5\%$: A New Cut-Off to Estimate Postoperative Risks after Extended Resection in Noncirrhotic Liver. *J Am Coll Surg*. 2007;204(1):22–33.
 74. Xiang L, Huang L, Wang X, Zhao Y, Liu Y, Tan J. How much portal vein flow is too much for liver remnant in a stable porcine model? *Transplant Proc*. 2016;48(1):234–41.
 75. Golriz M, Ashrafi M, Khajeh E, Majlesara A, Flechtenmacher C, Mehrabi A. Establishing a Porcine Model of Small for Size Syndrome following Liver Resection. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:1–8. <https://www.doi.org/10.1155/2017/5127178>
 76. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg*. 2012;29(1):6–17.
 77. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension: Contraindication to liver surgery? *World J Surg*. 2006;30(6):992–999.
 78. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G,

- et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg.* 2009;250(6):922–928.
79. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transplant.* 2006;12(6):966–971.
 80. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(10):1271–1280.
 81. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg.* 2007;94(11):1386–1394.
 82. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: Evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg.* 2009;250(4):540–547.
 83. Tucker ON, Heaton N. The “small for size” liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:150–155.
 84. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol.* 2010;16(48):6046–6057.
 85. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol.* 2007;213(2):286–300.
 86. Wang PF, Li CH, Chen YW, Zhang AQ, Cai SW, Dong JH. Preserving hepatic artery flow during portal triad blood inflow occlusion improves remnant liver regeneration in rats after partial hepatectomy. *J Surg Res.* 2013;181(2):329–336.
 87. Garcea G, Maddern GJ. Liver failure after major hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16:145-155.
 88. Kamo N, Ke B, Ghaffari AA, Shen XD, Busuttil RW, Cheng G, et al. ASC/caspase-1/IL-1 β signaling triggers inflammatory responses by promoting HMGB1 induction in liver ischemia/reperfusion injury. *Hepatology.* 2013;58(1):351-362.
 89. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver Regeneration. *Science* 1997;276:60-66.
 90. Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, Fontes P, Marsh JW, Tom K, et al. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(8):986–993.
 91. Jiang SM, Zhou GW, Zang R, Peng CH, Yan JQ, Wan L, et al. Role of splanchnic hemodynamics in liver regeneration after living donor liver transplantation. *Liver Transplant.* 2009;15(9):1043–1049.
 92. Troisi R, de Hemptinne B. Clinical relevance of adapting portal vein flow in living donor liver transplantation in adult patients. *Liver Transplant.* 2003;9(Suppl.1):S36–41.
 93. Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, et al. Changes

- in portal venous pressure in the early phase after living-donor liver transplantation: Pathogenesis and clinical implications. *Transplantation*. 2003;75:1313–1317.
94. Yagi S, Iida T, Taniguchi K, Hori T, Hamada T, Fujii K, et al. Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation. *Liver Transplant*. 2005;11(1):68–75.
 95. Yagi S, Iida T, Hori T, Taniguchi K, Yamamoto C, Yamagiwa K, et al. Optimal portal venous circulation for liver graft function after living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2006;81(3):373–378.
 96. Allard MA, Adam R, Bucur PO, Termos S, Cunha AS, Bismuth H, et al. Posthepatectomy portal vein pressure predicts liver failure and mortality after major liver resection on noncirrhotic liver. *Ann Surg*. 2013;258(5):822–830.
 97. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002;236(4):397–407.
 98. Zarzavadjian Le Bian A, Costi R, Constantinides V, Smadja C. Metabolic Disorders, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Major Liver Resection: An Underestimated Perioperative Risk. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(12):2247–2255.
 99. Fan S-T, Lo C-M, Lai ECS, Chu K-M, Liu C-L, Wong J. Perioperative Nutritional Support in Patients Undergoing Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 1994;331(23):1547–1552.
 100. Mathur AK, Ghaferi AA, Osborne NH, Pawlik TM, Campbell DA, Englesbe MJ, et al. Body mass index and adverse perioperative outcomes following hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(8):1285–1291.
 101. Little SA, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Diabetes is associated with increased perioperative mortality but equivalent long-term outcome after hepatic resection for colorectal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2002;6(1):88–94.
 102. Huo TI, Lui WY, Huang YH, Chau GY, Wu JC, Lee PC, et al. Diabetes Mellitus Is a Risk Factor for Hepatic Decompensation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Undergoing Resection: A Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2293–2298.
 103. Kaibori M, Inoue T, Sakakura Y, Oda M, Nagahama T, Kwon AH, et al. Impairment of activation of hepatocyte growth factor precursor into its mature form in rats with liver cirrhosis. *J Surg Res*. 2002;106(1):108–114.
 104. Capussotti L, Muratore A, Amisano M, Polastri R, Bouzari H, Massucco P. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: Analysis of mortality, morbidity and survival - A European single center experience. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(9):986–993.
 105. De Meijer VE, Kalish BT, Puder M, IJzermans JNM. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg*. 2010;97:1331–1339.
 106. Reddy SK, Marsh JW, Varley PR, Mock BK, Chopra KB, Geller DA, et al. Underlying steatohepatitis, but not simple hepatic steatosis, increases

- morbidity after liver resection: A case-control study. *Hepatology*. 2012;56(6):2221–2230.
107. Clavien P-A, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1545–1559.
 108. Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg*. 2001;181:160–166.
 109. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205–213.
 110. Hyder O, Pulitano C, Firoozmand A, Dodson R, Wolfgang CL, Choti MA, et al. A risk model to predict 90-day mortality among patients undergoing hepatic resection. *J Am Coll Surg*. 2013;216(6):1049–1056.
 111. Vos JJ, Wietasch JKG, Absalom AR, Hendriks HGD, Scheeren TWL. Green light for liver function monitoring using indocyanine green? An overview of current clinical applications. *Anaesthesia*. 2014;69:1364–1376.
 112. Nanashima A, Abo T, Nonaka T, Fukuoka H, Hidaka S, Takeshita H, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection: Are elderly patients suitable for surgery? *J Surg Oncol*. 2011;104(3):284–291.
 113. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: Decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(1):16–22.
 114. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol*. 1993;9(4):298–304.
 115. Poon RT-P, Fan S-T. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Patient selection and postoperative outcome. *Liver Transplant*. 2004;10(Suppl 1):S39–S45.
 116. Olmedilla L, Pérez-Peña JM, Ripoll C, Garutti I, De Diego R, Salcedo M, et al. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transplant*. 2009;15(10):1247–1253.
 117. Okochi O, Kaneko T, Sugimoto H, Inoue S, Takeda S, Nakao A. ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy. *J Surg Res*. 2002;103(1):109–113.
 118. Sugimoto H, Okochi O, Hirota M, Kanazumi N, Nomoto S, Inoue S, et al. Early detection of liver failure after hepatectomy by indocyanine green elimination rate measured by pulse dye-densitometry. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(6):543–548.
 119. de Liguori Carino N, O'Reilly DA, Dajani K, Ghaneh P, Poston GJ, Wu A V. Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(9):957–962.
 120. Asencio JM, Vaquero J, Olmedilla L, García Sabrido JL. “ Small-for-flow”

- syndrome: Shifting the “size” paradigm. *Med Hypotheses*. 2013;80(5):573–577.
121. Golriz M, Majlesara A, El Sakka S, Ashrafi M, Arwin J, Fard N, et al. Small for Size and Flow (SFSF) syndrome: An alternative description for posthepatectomy liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40:267–75.
 122. Golse N, Bucur PO, Adam R, Castaing D, Sa Cunha A, Vibert E. New Paradigms in Post-hepatectomy Liver Failure. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:593–605.
 123. Kelly DM, Demetris AJ, Fung JJ, Marcos A, Zhu Y, Subbotin V, et al. Porcine partial liver transplantaion: A novel model of the “small-for-size” liver graft. *Liver Transplant*. 2004;10(2):253–263.
 124. Man K, Lo C-M, Ng IO-L, Wong Y-C, Qin L-F, Fan S-T, et al. Liver transplantation in rats using small-for-size grafts: A study of hemodynamic and morphological changes. *Arch Surg*. 2001;136(3):280–285.
 125. Man K, Lo C-M, Lee TK-W, Li X-L, Ng IO-L, Fan S-T. Intragraft gene expression profiles by cDNA microarray in small-for-size liver grafts. *Liver Transplant*. 2003;9(4):425–432.
 126. Mortensen KE, Conley LN, Hedegaard J, Kalstad T, Sorensen P, Bendixen C, et al. Regenerative response in the pig liver remnant varies with the degree of resection and rise in portal pressure. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;294(3):G819–G830.
 127. Gaucher C, Devaux C, Boura C, Lacolley P, Stoltz J-F, Menu P. In vitro impact of physiological shear stress on endothelial cells gene expression profile. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2007;37(1–2):99–107.
 128. Kato K, Matsuda M, Kusano M, Onodera K, Kato J, Kasai S, et al. The immunostimulant OK-432 enhances liver regeneration after 90% hepatectomy in rats. *Hepatology*. 1994;19(5):1241–1244.
 129. Wang X, Andersson R, Soltesz V, Bengmark S. Bacterial Translocation After Major Hepatectomy in Patients and Rats. *Arch Surg*. 1992;127(9):1101–1106.
 130. Habib NA. Early mortality in 100 consecutive liver resections in 96 patients with benign and malignant liver tumours. *Ann R Coll Surg Engl*. 1995;77(2):107–110.
 131. Man K, Fan S-T, Lo C-M, Liu C-L, Fung PC-W, Liang T-B, et al. Graft Injury in Relation to Graft Size in Right Lobe Live Donor Liver Transplantation: A Study of Hepatic Sinusoidal Injury in Correlation with Portal Hemodynamics and Intragraft Gene Expression. *Ann Surg*. 2003;237(2):256–264.
 132. Asencio JM, Steiner MA, G Sabrido JL, López Baena JA, Ferreiroa JP, Morales A, et al. Early Changes in Small for-Flow Syndrome: An Experimental Model. *J Liver Dis Transplant*. 2014;3:1. <http://www.doi.org/10.4172/2325-9612.1000115>.
 133. Wang HS, Ohkohchi N, Enomoto Y, Usuda M, Miyagi S, Masuoka H, et al. Effect of portocaval shunt on residual extreme small liver after extended hepatectomy in porcine. *World J Surg*. 2006;30(11):2014–2022.
 134. Panis Y, McMullan DM, Emond JC. Progressive necrosis after hepatectomy and the pathophysiology of liver failure after massive

- resection. *Surgery*. 1997;121(2):142–149.
135. Lau LL, Halliday MI, Lee B, Hannon RJ, Gardiner KR, Soong C V. Intestinal manipulation during elective aortic aneurysm surgery leads to portal endotoxaemia and mucosal barrier dysfunction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19(6):619–624.
 136. Clavien PA, Camargo CA, Gorczynski R, Washington MK, Levy GA, Langer B, et al. Acute reactant cytokines and neutrophil adhesion after warm ischemia in cirrhotic and noncirrhotic human livers. *Hepatology*. 1996;23(6):1456–1463.
 137. Boros P, Bromberg JS. New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant*. 2006;6(4):652–658.
 138. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(46):7413–7420.
 139. Beringer A, Thiam N, Molle J, Bartosch B, Miossec P. Synergistic effect of interleukin-17 and tumour necrosis factor- α on inflammatory response in hepatocytes through interleukin-6-dependent and independent pathways. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(2):221–233.
 140. Jaeschke H, Hasegawa T. Role of neutrophils in acute inflammatory liver injury. *Liver Int*. 2006;26:912–919.
 141. Ohtsuka M, Miyazaki M, Kondo Y, Nakajia N. Neutrophil-mediated sinusoidal endothelial cell injury after extensive hepatectomy in cholestatic rats. *Hepatology*. 1997;25(3):636–641.
 142. Jaeschke H, Smith CW. Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol*. 1997;61(6):647–653.
 143. Jaeschke H, Smith CW. Cell adhesion and migration III. Leukocyte adhesion and transmigration in the liver vasculature*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1997;273(6):G1169–G1173.
 144. Boermeester MA, Straatsburg IH, Houdijk APJ, Meyer C, Frederiks WM, Westorp RIC, et al. Endotoxin and interleukin-1 related hepatic inflammatory response promotes liver failure after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1995;22(5):1499–1506.
 145. Ito Y, Abril ER, Bethea NW, McCuskey MK, Cover C, Jaeschke H, et al. Mechanisms and pathophysiological implications of sinusoidal endothelial cell gap formation following treatment with galactosamine/endotoxin in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291(2):G211–G218.
 146. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:718–724.
 147. Tsung A, Hoffman RA, Izuishi K, Critchlow ND, Nakao A, Chan MH, et al. Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury Involves Functional TLR4 Signaling in Nonparenchymal Cells. *J Immunol*. 2005;175(11):7661–7668.
 148. Tsung A, Sahai R, Tanaka H, Nakao A, Fink MP, Lotze MT, et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J Exp Med*. 2005;201(7):1135–1143.
 149. Lu L, Zhou H, Ni M, Wang X, Busuttil R, Kupiec-Weglinski J, et al. Innate Immune Regulations and Liver Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplantation*. 2016;100(12):2601–2610.

150. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today*. 1994;15(2):74–80.
151. Kato A, Yoshidome H, Edwards MJ, Lentsch AB. Reduced hepatic ischemia/reperfusion injury by IL-4: Potential anti-inflammatory role of STAT6. *Inflamm Res*. 2000;49(6):275–279.
152. Bamboat ZM, Ocuin LM, Balachandran VP, Obaid H, Plitas G, Dematteo RP. Conventional DCs reduce liver ischemia/reperfusion injury in mice via IL-10 secretion. *J Clin Invest*. 2010;120(2):559–569.
153. Meier M, Knudsen AR, Andersen KJ, Bjerregaard NC, Jensen UB, Mortensen FV. Gene expression in the liver remnant is significantly affected by the size of partial hepatectomy: An experimental rat study. *Gene Expr*. 2017;17(4):289–299.
154. Dold S, Richter S, Kollmar O, Von Heesen M, Scheuer C, Laschke MW, et al. Portal hyperperfusion after extended hepatectomy does not induce a hepatic arterial buffer response (HABR) but impairs mitochondrial redox state and hepatocellular oxygenation. *PLoS One*. 2015;10(11):e0141877. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0141877>
155. Di Domenico S, Santori G, Balbis E, Traverso N, Gentile R, Bocca B, et al. Biochemical and Morphologic Effects After Extended Liver Resection in Rats: Preliminary Results. *Transplant Proc*. 2010;42(4):1061–1065.
156. Rodríguez A, Taurà P, García Domingo MI, Herrero E, Camps J, Forcada P, et al. Hepatic cytoprotective effect of ischemic and anesthetic preconditioning before liver resection when using intermittent vascular inflow occlusion: A randomized clinical trial. *Surgery* 2015;157(2):249–259.
157. Alexandrino H, Varela AT, Teodoro JS, Martins MA, Rolo AP, Tralhão JG, et al. Mitochondrial bioenergetics and posthepatectomy liver dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(7):627–635.
158. Sastre J, Serviddio G, Preda J, Minana JB, Arduini A, Vendemiale G, et al. Mitochondrial function in liver disease. *Front Biosci*. 2007;12(1):1200–1209.
159. Gujral JS, Bucci TJ, Farhood A, Jaeschke H. Mechanism of cell death during warm hepatic ischemia-reperfusion in rats: Apoptosis or necrosis? *Hepatology*. 2001;33(2):397–405.
160. Peralta C, Fernández L, Panés J, Prats N, Sans M, Piqué JM, et al. Preconditioning protects against systemic disorders associated with hepatic ischemia-reperfusion through blockade of tumor necrosis factor-induced P-selectin up-regulation in the rat. *Hepatology*. 2001;33(1):100–113.
161. Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. *Shock*. 2007;28(1):24–28.
162. Peralta C, Bartrons R, Riera L, Manzano A, Xaus C, Gelpí E, et al. Hepatic preconditioning preserves energy metabolism during sustained ischemia. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2000;279(1):G163–G171.
163. Gasbarrini A, Borle AB, Farghali H, Bender C, Francavilla A, Van Thiel D. Effect of anoxia on intracellular ATP, Na⁺ i, Ca²⁺ i, Mg²⁺ i, and cytotoxicity in rat hepatocytes. *J Biol Chem*. 1992;267(10):6654–6663.
164. Meier M, Andersen KJ, Knudsen AR, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit S, Mortensen FV. Liver regeneration is dependent on the extent of

- hepatectomy. *J Surg Res*. 2016;205(1):76–84.
165. Ninomiya M, Harada N, Shiotani S, Hiroshige S, Minagawa R, Soejima Y, et al. Hepatocyte growth factor and transforming growth factor β 1 contribute to regeneration of small-for-size liver graft immediately after transplantation. *Transpl Int*. 2003;16(11):814–819.
 166. Su AI, Guidotti LG, Pezacki JP, Chisari FV, Schultz PG. Gene expression during the priming phase of liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(17):11181–11186.
 167. Akerman P, Cote P, Yang SQ, McClain C, Nelson S, Bagby GJ, et al. Antibodies to tumor necrosis factor- α inhibit liver regeneration after partial hepatectomy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1992;263(4):G579–G585.
 168. Mars WM, Liu M-L, Kitson RP, Goldfarb RH, Gabauer MK, Michalopoulos GK. Immediate early detection of urokinase receptor after partial hepatectomy and its implications for initiation of liver regeneration. *Hepatology*. 1995;21(6):1695–1701.
 169. Sasturkar SV, David P, Sharma S, Sarin SK, Trehanpati N, Pamecha V. Serial changes of cytokines and growth factors in peripheral circulation after right lobe donor hepatectomy. *Liver Transplant*. 2016;22(3):344–351.
 170. Ninomiya M, Shirabe K, Terashi T, Ijichi H, Yonemura Y, Harada N, et al. Deceleration of regenerative response improves the outcome of rat with massive hepatectomy. *Am J Transplant*. 2010;10(7):1580–1587.
 171. May BJ, Madoff DC. Portal vein embolization: Rationale, technique, and current application. *Semin Intervent Radiol*. 2012;29:81–89.
 172. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255(3):405–414.
 173. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery*. 2015;157(4):690–698.
 174. Asencio JM, García-Sabrido JL, López-Baena JA, Olmedilla L, Peligros I, Lozano P, et al. Preconditioning by portal vein embolization modulates hepatic hemodynamics and improves liver function in pigs with extended hepatectomy. *Surgery*. 2017;161(6):1489–1501.
 175. Ito K, Ozasa H, Horikawa S. Effects of prior splenectomy on remnant liver after partial hepatectomy with Pringle maneuver in rats. *Liver Int*. 2005;25(2):438–444.
 176. Boillot O, Delafosse B, Méchet I, Boucaud C, Pouyet M. Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. *Lancet*. 2002;359:406–7.
 177. Arakawa Y, Shimada M, Uchiyama H, Ikegami T, Yoshizumi T, Imura S, et al. Beneficial effects of splenectomy on massive hepatectomy model in rats. *Hepatol Res*. 2009;39(4):391–397.
 178. Troisi R, Ricciardi S, Smeets P, Petrovic M, Van Maele G, Colle I, et al.

- Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(6):1397–1404.
179. Ito K, Ozasa H, Yoneya R, Horikawa S. Splenectomy ameliorates hepatic ischemia and reperfusion injury mediated by heme oxygenase-1 induction in the rat. *Liver.* 2002;22(6):467–473.
 180. Kanoria S, Jalan R, Davies NA, Seifalian AM, Williams R, Davidson BR. Remote ischaemic preconditioning of the hind limb reduces experimental liver warm ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg.* 2006;93(6):762–768.
 181. Koti RS, Yang W, Dashwood MR, Davidson BR, Seifalian AM. Effect of ischemic preconditioning on hepatic microcirculation and function in a rat model of ischemia reperfusion injury. *Liver Transplant.* 2002;8(12):1182–1191.
 182. Fernández L, Carrasco-Chaumel E, Serafín A, Xaus C, Grande L, Rimola A, et al. Is ischemic preconditioning a useful strategy in steatotic liver transplantation? *Am J Transplant.* 2004 Jun 1;4(6):888–899.
 183. Clavien P-A, Selzner M, Rüdiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, et al. A Prospective Randomized Study in 100 Consecutive Patients Undergoing Major Liver Resection with Versus Without Ischemic Preconditioning. *Ann Surgery.* 2003;238:843–852.
 184. Abu-Amara M, Gurusamy K, Hori S, Glantzounis G, Fuller B, Davidson BR. Systematic review of randomized controlled trials of pharmacological interventions to reduce ischaemia-reperfusion injury in elective liver resection with vascular occlusion. *HPB.* 2010;12:4-14. <https://www.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2009.00120.x>
 185. Xu X, Man K, Zheng SS, Liang TB, Lee TK, Ng KT, et al. Attenuation of acute phase shear stress by somatostatin improves small-for-size liver graft survival. *Liver Transplant.* 2006;12(4):621–627.
 186. Petrowsky H, Breitenstein S, Slankamenac K, Vetter D, Lehmann K, Heinrich S, et al. Effects of pentoxifylline on liver regeneration: A double-blinded, randomized, controlled trial in 101 patients undergoing major liver resection. *Ann Surg.* 2010;252:813–821.
 187. Kelly DM, Zhu X, Shiba H, Irefin S, Trenti L, Cocieru A, et al. Adenosine restores the hepatic artery buffer response and improves survival in a porcine model of small-for-size syndrome. *Liver Transplant.* 2009;15(11):1448–1457.
 188. James R, Glen JB. Synthesis, Biological Evaluation, and Preliminary Structure-Activity considerations of a Series of Alkylphenols as Intravenous Anesthetic Agents. *J Med Chem.* 1980;23(12):1350–1357.
 189. Bleeker C, Vree T, Lagerwerf A, Willems-Van Bree E. Recovery and long-term renal excretion of propofol, its glucuronide, and two di-isopropylquinol glucuronides after propofol infusion during surgery. *Br J Anaesth.* 2008;101(2):207–212.
 190. Vuyk J, Oostwouder CJ, Vletter AA, Burm AGL, Bovill JG. Gender differences in the pharmacokinetics of propofol in elderly patients during and after continuous infusion. *Br J Anaesth.* 2001;86(2):183–188.
 191. Langley MS, Heel RC. Propofol: A Review of its Pharmacodynamic and

- Pharmacokinetic Properties and Use as an Intravenous Anaesthetic. *Drugs*. 1988;35(4):334–372.
192. Servin F, Farinotti R, Haberer J-P, Desmonts J-M. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide: A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology*. 1993;78(4):657–665.
 193. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmonts JM. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth*. 1990;65(2):177–183.
 194. Upton RN, Ludbrook GL, Grant C, Martinez AM. Cardiac output is a determinant of the initial concentrations of propofol after short-infusion administration. *Anesth Analg*. 1999 Sep;89(3):545–552.
 195. Krasowski MD, Nishikawa K, Nikolaeva N, Lin A, Harrison NL. Methionine 286 in transmembrane domain 3 of the GABA_A receptor β subunit controls a binding cavity for propofol and other alkylphenol general anesthetics. *Neuropharmacology*. 2001;41(8):952–964.
 196. Ruesch D, Neumann E, Wulf H, Forman SA. An allosteric coagonist model for propofol effects on $\alpha 1\beta 2\gamma 2L$ γ -Aminobutyric acid type A receptors. *Anesthesiology*. 2012;116(1):47–55.
 197. Pittman JE, Sheng H, Pearlstein R, Brinkhouse A, Dexter F, Warner DS. Comparison of the effects of propofol and pentobarbital on neurologic outcome and cerebral infarct size after temporary focal ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1997;87(5):1139–1144.
 198. Adembri C, Venturi L, Tani A, Chiarugi A, Gramigni E, Cozzi A, et al. Neuroprotective Effects of Propofol in Models of Cerebral Ischemia Inhibition of Mitochondrial Swelling as a Possible Mechanism. *Anesthesiology* 2006;104(1):80–89.
 199. Kotani Y, Nakajima Y, Hasegawa T, Satoh M, Nagase H, Shimazawa M, et al. Propofol exerts greater neuroprotection with disodium edetate than without it. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(2):354–366.
 200. Sahinovic MM, Struys MMRF, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Clin Pharmacokinetics*. 2018;57:1539–1558.
 201. Xia Z, Huang Z, Ansley DM. Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: A comparison with isoflurane. *Anesth Analg*. 2006;103(3):527–532.
 202. Chang KS, Davis RF. Propofol produces endothelium-independent vasodilation and may act as a Ca^{2+} channel blocker. *Anesth Analg*. 1993;76(1):24–32.
 203. Petros AJ, Bogle RG, Pearson JD. Propofol stimulates nitric oxide release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 1993;109(1):6–7.
 204. Robinson BJ, Ebert TJ, O'brien TJ, Colinco MD, Muzi M. Mechanisms whereby Propofol Mediates Peripheral Vasodilation in Humans. Sympathoinhibition or Direct Vascular Relaxation? *Anesthesiology*. 1997;86(1):64–72.

205. Gacar N, Gök S, Kalyoncu NI, Özen I, Soykan N, Aktürk G. The effect of edothelium on the response to propofol on bovine coronary artery rings. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(8):1080–1083.
206. Horibe M, Ogawa K, Sohn J-T, Murray PA. Propofol Attenuates Acetylcholine-induced Pulmonary Vasorelaxation. Role of Nitric Oxide and Endothelium-derived Hyperpolarizing Factors. *Anesthesiology*. 2000;93(2):447–455.
207. Bentley GN, Gent JP, Goodchild CS. Vascular effects of propofol: smooth muscle relaxation in isolated veins and arteries. *J Pharm Pharmacol*. 1989;41(11):797–798.
208. Fukushima M, Matsumoto N. [Effects of propofol infusion on respiration, systemic circulation and regional organ blood flow]. *Masui*. 1999;48(10):1105–1112.
209. Carmichael FJ, Crawford MW, Khayyam N, Saldivia V. Effect of propofol infusion on splanchnic hemodynamics and liver oxygen consumption in the rat: A dose-response study. *Anesthesiology*. 1993;79(5):1051–1160.
210. Zhu T, Pang Q, McCluskey SA, Luo C. Effect of propofol on hepatic blood flow and oxygen balance in rabbits. *Can J Anesth*. 2008;55(6):364–370.
211. dit Latte DD, Bernard J -M, Blanloeil Y, Peltier P, Francois T, Chatal J -F. Induction of anaesthesia by propofol and hepatic blood flow in the rabbit. *Clin Physiol*. 1995;15(5):515–522.
212. Doursout M-F, Joseph PM, Liang YY, Hartley CJ, Chelly JE. Role of propofol and its solvent, intralipid, in nitric oxide-induced peripheral vasodilation in dogs. *Br J Anaesth*. 2002;89(3):492–498.
213. Wouters PF, Van de Velde MA, Marcus MAE, Deruyter HA, Van Aken H. Hemodynamic changes during induction of anesthesia with eltanolone and propofol in dogs. *Anesth Analg*. 1995;81(1):125–131.
214. Fröhlich D, Rothe G, Schwall B, Schmitz G, Hobbhahn J, Taeger K. Thiopentone and propofol, but not methohexitone nor midazolam, inhibit neutrophil oxidative response to the bacterial peptide FMLP. *Eur J Anaesthesiol*. 1996;13(6):582–588.
215. Jensen AG, Dahlgren C, Eintrei C. Propofol decreases random and chemotactic stimulated locomotion of human neutrophils In vitro. *Br J Anaesth*. 1993;70(1):99–100.
216. Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, Obara H, et al. Propofol inhibits human neutrophil functions. *Anesth Analg*. 1998;87(3):695–700.
217. Schneemilch CE, Ittenson A, Ansorge S, Hachenberg T, Bank U. Effect of 2 anesthetic techniques on the postoperative proinflammatory and anti-inflammatory cytokine response and cellular immune function to minor surgery. *J Clin Anesth*. 2005;17(7):517–527.
218. Inada T, Yamanouchi Y, Jomura S, Sakamoto S, Takahashi M, Kambara T, et al. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia*. 2004;59(10):954–959.
219. Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth*. 1992;68(6):613–618.

220. Ansley DM, Lee J-U, Godin DV., Garnett ME, Qayumi AK. Propofol enhances red cell antioxidant capacity in swine and humans. *Can J Anaesth*. 1998;45(3):233–239.
221. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994;129(1):163–169.
222. Kahraman S, Demiryurek AT. Propofol is a peroxynitrite scavenger. *Anesth Analg*. 1997;84(5):1127–1129.
223. De La Cruz JP, Páez MV, Carmona JA, Sánchez De La Cuesta F. Antiplatelet effect of the anaesthetic drug propofol: Influence of red blood cells and leucocytes. *Br J Pharmacol*. 1999;128(7):1538–1544.
224. Colucci DG, Puig NR, Hernandez PR. Influence of anaesthetic drugs on immune response: from inflammation to immunosuppression. *OA Anaesth*. 2013;1(3):21.
225. Marik PE. Propofol: An immunomodulating agent. *Pharmacotherapy*. 2005;25(5Pt2):28S-33S.
226. Aamri E, Basnawi A. Effects of Anesthesia & Anesthetic techniques on Cellular Immunity. *J Anesth Crit Care Open Access*. 2017;7(6):00283. <https://www.doi.org/10.15406/jaccoa.2017.07.00283>
227. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A, et al. Propofol: A review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharmacol*. 2009;605:1–8.
228. Hoff G, Bauer I, Larsen B, Bauer M. Modulation of endotoxin-stimulated TNF- α gene expression by ketamine and propofol in cultured human whole blood. *Anaesthesist*. 2001;50(7):494–499.
229. Hsiao H-T, Wu H, Huang P-C, Tsai Y-C, Liu Y-C. The effect of propofol and sevoflurane on antioxidants and proinflammatory cytokines in a porcine ischemia-reperfusion model. *Acta Anaesthesiol Taiwanica*. 2016;54(1):6–10.
230. Chen R-M, Wu G-J, Tai Y-T, Sun W-Z, Lin Y-L, Jean W-C, et al. Propofol reduces nitric oxide biosynthesis in lipopolysaccharide-activated macrophages by downregulating the expression of inducible nitric oxide synthase. *Arch Toxicol*. 2003 Jul 1;77(7):418–423.
231. González-Correa JA, Cruz-Andreotti E, Arrebola MM, López-Villodres JA, Jódar M, De La Cruz JP. Effects of propofol on the leukocyte nitric oxide pathway: In vitro and ex vivo studies in surgical patients. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2008;376(5):331–339.
232. Taniguchi T, Yamamoto K, Ohmoto N, Ohta K, Kobayashi T. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats. *Crit Care Med*. 2000;28(4):1101–1106.
233. Taniguchi T, Kanakura H, Yamamoto K. Effects of posttreatment with propofol on mortality and cytokine responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med*. 2002;30(4):904–907.
234. Li J, Kandatsu N, Feng G-G, Jiang J-Z, Huang L, Kinoshita H, et al. Propofol reduces liver dysfunction caused by tumor necrosis factor- α production in Kupffer cells. *J Anesth*. 2016;30(3):420–426.
235. Sánchez-Conde P, Rodríguez-López JM, Nicolás JL, Lozano FS, García-

- Criado FJ, Cascajo C, et al. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. *Anesth Analg*. 2008;106(2):371–378.
236. Cavalca V, Colli S, Veglia F, Eligini S, Zingaro L, Squellerio I, et al. Anesthetic propofol enhances plasma γ -tocopherol levels in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(6):988–997.
 237. Huang Z, Zhong X, Irwin MG, Ji S, Wong GT, Liu Y, et al. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients. *Clin Sci*. 2011;121(2):57–69.
 238. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, McMurray TJ. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg*. 1997;85(6):1394–1398.
 239. Abdel-Wahab AF, Al-Harizy WM. Propofol protects against ischemia/reperfusion injury associated with reduced apoptosis in rat liver. *ISRN Anesthesiol*. 2013;2013:517478
<https://www.doi.org/10.1155/2013/517478>
 240. Zhao G, Ma H, Shen X, Xu G-F, Zhu Y-L, Chen B, et al. Role of glycogen synthase kinase 3β in protective effect of propofol against hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2013;185(1):388–398.
 241. Yagmurdu H, Binnetoglu K, Astarci HM, Yagmurdu MC. Propofol attenuates cytokine-mediated upregulation of expression of inducible nitric oxide synthase and apoptosis during regeneration post-partial hepatectomy. *Acta cir bras*. 2017;32(3):396–406.
 242. Ye L, Luo C-Z, McCluskey SA, Pang Q-Y, Zhu T. Propofol attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury in an in vivo rabbit model. *J Surg Res*. 2012;178(2):e65–e70.
 243. Behne M, Wilke H-J, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(1):13–26.
 244. Obata R, Bito H, Ohmura M, Moriwaki G, Ikeuchi Y, Katoh T, et al. The effects of prolonged low-flow sevoflurane anesthesia on renal and hepatic function. *Anesth Analg*. 2000;91(5):1262–1268.
 245. Ebert TJ, Frink EJ, Kharasch ED. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88(3):601–610.
 246. Nishiyama T, Fujimoto T, Hanaoka K. A Comparison of Liver Function after Hepatectomy in Cirrhotic Patients between Sevoflurane and Isoflurane in Anesthesia with Nitrous Oxide and Epidural Block. *Anesth Analg*. 2004;98(4):990–993.
 247. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg*. 1995;81(6S):11S-22S.
 248. Harkin CP, Pagel PS, Kersten JP, Hettrick DA, Waritier DC. Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*. 1994;81(1):156–167.
 249. Kingwill AC, van der Westhuizen J, Turton EW. The effect of sevoflurane induction on the myocardial performance index in healthy individuals.

- South African J Anaesth Analg. 2017;23(6):162–66.
250. Merin RG, Bernard J-M, Doursout M-F, Cohen M, Chelly JE. Comparison of the effects of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*. 1991;74(3):568–574.
 251. Armbruster K, Nöldge-Schömburg GFE, Dressler IMJ, Fittkau AJ, Haberstroh J, Geiger K. The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. *Anesth Analg*. 1997;84(2):271–277.
 252. Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, Conzen PF, Brown BR. The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology*. 1992;76(1):85–90.
 253. Bernard JM, Doursout M-F, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JE. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology*. 1992;77(3):541–545.
 254. Takeda S, Sato N, Tomaru T. Haemodynamic and splanchnic organ blood flow responses during sevoflurane-induced hypotension in dogs. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19(6):442–446.
 255. Cocelli LP, Ugur MG, Karadasli H. Comparison of Effects of Low-Flow Sevoflurane and Desflurane Anesthesia on Neutrophil and T-Cell Populations. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2012;73(1–2):41–51.
 256. Rodríguez-González R, Baluja A, Veiras Del Río S, Rodríguez A, Rodríguez J, Taboada M, et al. Effects of sevoflurane postconditioning on cell death, inflammation and TLR expression in human endothelial cells exposed to LPS. *J Transl Med*. 2013;11(1):87. <https://www.doi.org/10.1186/1479-5876-11-87>
 257. Yue T, Roth Z'Graggen B, Blumenthal S, Neff SB, Reyes L, Booy C, et al. Postconditioning with a volatile anaesthetic in alveolar epithelial cells in vitro. *Eur Respir J*. 2008;31(1):118–125.
 258. Wang H, Wang L, Li N-L, Li J-T, Yu F, Zhao Y-L, et al. Subanesthetic isoflurane reduces zymosan-induced inflammation in murine Kupffer cells by inhibiting ros-activated p38 MAPK/NF - κ B signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:851692. <https://www.doi.org/10.1155/2014/851692>
 259. Boost KA, Leipold T, Scheiermann P, Hoegl S, Sadik CD, Hofstetter C, et al. Sevoflurane and isoflurane decrease TNF- α -induced gene expression in human monocytic THP-1 cells: Potential role of intracellular I κ B α regulation. *Int J Mol Med*. 2009;23(5):665-671.
 260. Lee HT, Kim M, Jan M, Emala CW. Anti-inflammatory and antinecrotic effects of the volatile anesthetic sevoflurane in kidney proximal tubule cells. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2006;291(1):F67-F78.
 261. Mobert J, Zahler S, Becker BF, Conzen PF. Inhibition of neutrophil activation by volatile anesthetics decreases adhesion to cultured human endothelial cells. *Anesthesiology* 1999;90(5):1372–1381.
 262. Kowalski C, Zahler S, Becker BF, Flaucher A, Conzen PF, Gerlach E, et al. Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology* 1997;86(1):188–195.

263. Annecke T, Chappell D, Chen C, Jacob M, Welsch U, Sommerhoff CP, et al. Sevoflurane preserves the endothelial glycocalyx against ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth.* 2010;104(4):414–421.
264. Bedirli N, Bagriacik EU, Emmez H, Yilmaz G, Unal Y, Ozkose Z. Sevoflurane and isoflurane preconditioning provides neuroprotection by inhibition of apoptosis-related mRNA expression in a rat model of focal cerebral ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012;24(4):336–344.
265. Herrmann IK, Castellon M, Schwartz DE, Hasler M, Urner M, Hu G, et al. Volatile anesthetics improve survival after cecal ligation and puncture. *Anesthesiology.* 2013;119(4):901–906.
266. Bedirli N, Demirtas CY, Akkaya T, Salman B, Alper M, Bedirli A, et al. Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation. *J Surg Res.* 2012;178(1):e17–e23. <https://www.doi.org/10.1016/j.jss.2011.12.037>
267. Rancan L, Huerta L, Cusati G, Erquicia I, Isea J, Paredes SD, et al. Sevoflurane prevents liver inflammatory response induced by lung ischemia-reperfusion. *Transplantation.* 2014;98(11):1151–1157.
268. Casanova J, Garutti I, Simon C, Giraldez A, Martin B, Gonzalez G, et al. The effects of anesthetic preconditioning with sevoflurane in an experimental lung autotransplant model in pigs. *Anesth Analg.* 2011;113(4):742–748.
269. Stollings LM, Jia LJ-, Tang P, Dou H, Lu B, Xu Y. Immune modulation by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2016;125:399–411.
270. Mikrou A, Kalimeris KA, Lilis I, Papoutsidakis N, Nastos K, Papadaki H, et al. Molecular studies of the immunological effects of the sevoflurane preconditioning in the liver and lung in a rat model of liver ischemia/reperfusion injury. *Mol Immunol.* 2016;72:1–8. <https://www.doi.org/10.1016/j.molimm.2016.02.010>
271. Granja TF, Köhler D, Schad J, De Oliveira Franz CB, Konrad F, Hoch-Gutbrod M, et al. Adenosine receptor Adora2b plays a mechanistic role in the protective effect of the volatile anesthetic sevoflurane during liver ischemia/reperfusion. *Anesthesiology.* 2016;125(3):547–560.
272. Zhong C, Zhou Y, Liu H. Nuclear Factor kB and Anesthetic Preconditioning during Myocardial Ischemia – Reperfusion. *Anesthesiology.* 2004;(3):540–546.
273. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 2004;100(3):707–721.
274. Kato R, Foëx P. Myocardial protection by anesthetic agents against ischemia-reperfusion injury: An update for anesthesiologists. *Can J Anesth.* 2002;49(8):777–791.
275. Imai M, Kon S, Inaba H. Effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on ischemia-reperfusion injury in the perfused liver of fasted rats. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40(10):1242–1248.
276. Zhou S-P, Jiang P, Liu L, Liu H. Protective effect of sevoflurane on hepatic ischaemia/reperfusion injury in the rat: A dose-response study. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30(10):612–617.

277. Bedirli N, Ofluoglu E, Kerem M, Utebey G, Alper M, Yilmazer D, et al. Hepatic energy metabolism and the differential protective effects of sevoflurane and isoflurane anesthesia in a rat hepatic ischemia-reperfusion injury model. *Anesth Analg*. 2008;106(3):830–837.
278. Dal Molin SZF, Kruelm CRP, De Fraga RS, Alboim C, De Oliveira JR, Alvares-da-Silva MR. Differential protective effects of anaesthesia with sevoflurane or isoflurane An animal experimental model simulating liver transplantation. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(12):695–700.
279. Cavalcante FP, Coelho AMM, Machado MCC, Sampietre SN, Patzina RA, Diniz MA, et al. Mechanisms of the beneficial effect of sevoflurane in liver ischemia/reperfusion injury. *Acta Cir Bras*. 2015;30(11):749–755.
280. Li J, Yuan T, Zhao X, Lv G-Y, Liu H-Q. Protective effects of sevoflurane in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):300–307.
281. Ko JS, Gwak MS, Choi SJ, Yang M, Kim MJ, Lee JY, et al. The effects of desflurane and sevoflurane on hepatic and renal functions after right hepatectomy in living donors. *Transplant Int*. 2010;23(7):736–744.
282. Yamada T, Nagata H, Kosugi S, Suzuki T, Morisaki H, Kotake Y. Interaction between anesthetic conditioning and ischemic preconditioning on metabolic function after hepatic ischemia–reperfusion in rabbits. *J Anesth*. 2018;32(4):599–607.
283. Meierhenrich R, Gauss A, Mühling B, Bracht H, Radermacher P, Georgieff M, et al. The effect of propofol and desflurane anaesthesia on human hepatic blood flow: A pilot study. *Anaesthesia*. 2010;65(11):1085–1093.
284. Mandell MS, Durham J, Kumpe D, Trotter JF, Everson GT, Niemann CU. The effects of desflurane and propofol on portosystemic pressure in patients with portal hypertension. *Anesth Analg*. 2003;97(6):1573–1577.
285. Annecke T, Kubitz JC, Kahr S, Hilberath JM, Langer K, Kemming GI, et al. Effects of sevoflurane and propofol on ischaemia-reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs. *Br J Anaesth*. 2007;98(5):581–590.
286. Rodríguez-López JM, Sánchez-Conde P, Lozano FS, Nicolás JL, García-Criado FJ, Cascajo C, et al. Laboratory investigation: Effects of propofol on the systemic inflammatory response during aortic surgery. *Essai en laboratoire: Les effets du propofol sur la réaction inflammatoire généralisée pendant une opération de l'aorte*. *Can J Anesth Can d'anesthésie*. 2009;53(7):701–710.
287. El Azab SR, Rosseel PMJ, De Lange JJ, Van Wijk EM, Van Strik R, Scheffer GJ. Effect of VIMA with sevoflurane versus TIVA with propofol or midazolam-sufentanil on the cytokine response during CABG surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2002;19(4):276–82.
288. Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, Kaise A, Suzuki H, Endo S, et al. Effects of Sevoflurane on Cytokine Balance in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20(4):503–508.
289. Lindholm EE, Aune E, Seljeflot I, Otterstad JE, Kirkebøen KA. Biomarkers of inflammation in major vascular surgery: A prospective randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(6):773–787.

290. Jin Y, Zhao X, Li H, Wang Z, Wang D. Effects of sevofurane and propofol on the inflammatory response and pulmonary function of perioperative patients with one-lung ventilation. *Exp Ther Med*. 2013;6(3):781–785.
291. Potočnik I, Novak-Janković V, Šostarič M, Jerin A, Štupnik T, Skitek M, et al. Antiinflammatory effect of sevoflurane in open lung surgery with one-lung ventilation. *Croat Med J*. 2015;55(6):628–637.
292. Markovic-Bozic J, Karpe B, Potocnik I, Jerin A, Vranic A, Novak-Jankovic V. Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy. *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):18. <https://www.doi.org/10.1186/s12871-016-0182-5>
293. Qiao Y, Feng H, Zhao T, Yan H, Zhang H, Zhao X. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: The influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiol*. 2015;15(1):154. <https://www.doi.org/10.1186/s12871-015-0130-9>
294. Kvarnström AL, Sarbinowski RT, Bengtson J-P, Jacobsson LM, Bengtsson AL. Complement Activation and Interleukin Response in Major Abdominal Surgery. *Scand J Immunol*. 2012;75(5):510–506.
295. Ihn CH, Joo JD, Choi JW, Kim DW, Jeon YS, Kim YS, et al. Comparison of stress hormone response, interleukin-6 and anaesthetic characteristics of two anaesthetic techniques: Volatile induction and maintenance of anaesthesia using sevoflurane versus total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanyl. *J Int Med Res*. 2009;37(6):1760–1771.
296. Xu Z, Yu J, Wu J, Qi F, Wang H, Wang Z, et al. The effects of two anesthetics, propofol and sevoflurane, on liver ischemia/reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(4):1631–1642.
297. Bellanti F, Mirabella L, Mitarotonda D, Blonda M, Tamborra R, Cinnella G, et al. Propofol but not sevoflurane prevents mitochondrial dysfunction and oxidative stress by limiting HIF-1 α activation in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*. 2016;96:323–333.
298. Balzan SMP, Gava VG, Rieger A, Pra D, Trombini L, Zenkner FF, et al. Ischemic versus pharmacologic hepatic preconditioning. *J Surg Res*. 2014;191(1):134–139.
299. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhan M, et al. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Ann Surg*. 2008;248(6):909–918.
300. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Bonvini JM, Lesurtel M, Ganter M, Weber A, et al. Protection of Pharmacological Postconditioning in Liver Surgery. Results of a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2012;256(5):837–845.
301. Song JC, Sun YM, Yang LQ, Zhang MZ, Lu ZJ, Yu WF. A comparison of liver function after hepatectomy with inflow occlusion between sevoflurane and propofol anesthesia. *Anesth Analg*. 2010;111(4):1036–1041.
302. Slankamenac K, Breitenstein S, Beck-Schimmer B, Graf R, Puhan MA, Clavien PA. Does pharmacological conditioning with the volatile anaesthetic sevoflurane offer protection in liver surgery? *HPB*. 2012;14(12):854–862.

303. Beck-Schimmer B, Bonvini JM, Schadde E, Dutkowski P, Oberkofler CE, Lesurtel M, et al. Conditioning with sevoflurane in liver transplantation: Results of a multicenter randomized controlled trial. *Transplantation*. 2015;99(8):1606–1612.
304. Ko JS, Gwak MS, Choi SJ, Kim GS, Kim JA, Yang M, et al. The effects of desflurane and propofol-remifentanyl on postoperative hepatic and renal functions after right hepatectomy in liver donors. *Liver Transplant*. 2008;14(8):1150–1158.
305. Laviolle B, Basquin C, Aguillon D, Compagnon P, Morel I, Turmel V, et al. Effect of an anesthesia with propofol compared with desflurane on free radical production and liver function after partial hepatectomy. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012;26(6):735–742.
306. Ozgul U, Ucar M, Erdogan MA, Aydogan MS, Toprak HI, Colak C, et al. Effects of isoflurane and propofol on hepatic and renal functions and coagulation profile after right hepatectomy in living donors. *Transplant Proc*. 2013;45:966–970.
307. Ucar M, Ozgöl U, Polat A, Toprak HI, Erdogan MA, Aydogan MS, et al. Comparison of antioxidant effects of isoflurane and propofol in patients undergoing donor hepatectomy. *Transplant Proc*. 2015;47(2):469–472.
308. Yang LQ, Tao KM, Cheung CW, Liu YT, Tao Y, Wu FX, et al. The effect of isoflurane or propofol anaesthesia on liver injury after partial hepatectomy in cirrhotic patients. *Anaesthesia*. 2010;65(11):1094–1100.
309. Hecker KE, Baumert JH, Horn N, Reyle-Hahn M, Heussen N, Rossaint R. Minimum Anesthetic Concentration of Sevoflurane with Different Xenon Concentrations in Swine. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1364–1369.
310. Orue-Echebarria MI, Vaquero J, Lisbona CJ, Lozano P, Steiner MA, Morales Á, et al. Comprehensive Characterization of a Porcine Model of The “Small-for-Flow” Syndrome. *J Gastrointest Surg*. 2019;1–10. <https://www.doi.org/10.1007/s11605-019-04130-2>
311. Ishizawa T, Saiura A, Kokudo N. Clinical application of indocyanine green-fluorescence imaging during hepatectomy. *HepatoBiliary Surg Nutr*. 2016;5(4):322–328.
312. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am*. 2004;84(2):355–373.
313. Novalija E, Fujita S, Kampine JP, Stowe DF. Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. *Anesthesiol*. 1999;91(3):701–712.
314. Lucchinetti E, Ambrosio S, Aguirre J, Herrmann P, Härter L, Keel M, et al. Sevoflurane inhalation at sedative concentrations provides endothelial protection against ischemia–reperfusion injury in humans. *Anesthesiology*. 2007;106(2):262–268.
315. Chappell D, Heindl B, Jacob M, Annecke T, Chen C, Rehm M, et al. Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia-reperfusion by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2011 Sep 1;115(3):483–491.
316. Volpin G, Cohen M, Assaf M, Meir T, Katz R, Pollack S. Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGFβ) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients. *Int Orthop*. (SICOT) 2014;38(6):1303–1309.
317. Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. Differential protective

- effects of volatile anesthetics against renal ischemia–reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1313–1324.
318. Thornton AJ, Strieter RM, Lindley I, Baggiolini M, Kunkel SL. Cytokine-induced gene expression of a neutrophil chemotactic factor/IL-8 in human hepatocytes. *J Immunol*. 1990 Apr 1;144(7):2609–2613.
 319. Dello SAWG, Bloemen JG, van de Poll MCG, van Dam RM, Stoot JHMB, van den Broek MAJ, et al. Gut and liver handling of interleukin-6 during liver resection in man. *HPB*. 2011;13(5):324–331.
 320. Jiang A, Liu C, Song Y, Liu F, Li Q, Wu Z, et al. NF- κ B induced the donor liver cold preservation related acute lung injury in rat liver transplantation model. *PLoS One*. 2011;6(9):e24960. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0024960>
 321. Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Roelofs JJTH, Juffermans NP, Schultz MJ. Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice. *Crit Care*. 2009;13(1):R1. <https://www.doi.org/10.1186/cc7688>
 322. Plötz FB, Slutsky AS, Van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: A critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med*. 2004;30:1865–1872.
 323. Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, Sarma JV, Day DE, Lentsch AB, et al. Upregulation of phagocyte-derived catecholamines augments the acute inflammatory response. *PLoS One*. 2009;4(2):e4414. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0004414>
 324. Schwarz C, Fitschek F, Bar-Or D, Klaus DA, Tudor B, Fleischmann E, et al. Inflammatory response and oxidative stress during liver resection. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185685. <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0185685>
 325. Gao H, Song J-C, Zhang J-M, Jiao Y-F, Lu Z-J, Tian-Zhu T, et al. Effects of Sevoflurane or Propofol on Immune Function in Patients Undergoing Hepatectomy. *J Anesth Perioper Med*. 2017;4(1):1-6.
 326. Meier M, Andersen KJ, Knudsen AR, Nyengaard JR, Hamilton-Dutoit S, Mortensen FV. Adaptive growth changes in the liver remnant are affected by the size of hepatectomy in rats. *Int J Exp Pathol*. 2018;99(4):150–157.
 327. Luedde T, Schwabe RF. NF- κ B in the liver-linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:108–118.
 328. Luedde T, Assmus U, Wüstefeld T, Meyer Zu Vilsendorf A, Roskams T, Schmidt-Supprian M, et al. Deletion of IKK2 in hepatocytes does not sensitize these cells to TNF-induced apoptosis but protects from ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest*. 2005;115(4):849–859.
 329. Gruttadauria S, Pagano D, Liotta R, Tropea A, Tuzzolino F, Marrone G, et al. Liver volume restoration and hepatic microarchitecture in small-for-size syndrome. *Ann Transplant*. 2015;20:381-389.
 330. Clemens MG. Nitric oxide in liver injury. *Hepatology*. 1999;30(1):1–5.
 331. Jin RC, Loscalzo J. Vascular Nitric Oxide: Formation and Function. *J Blood Med*. 2010;1:147-162. <https://www.doi.org/10.2147/JBM.S7000>
 332. Schmidt R, Tritschler E, Hoetzel A, Loop T, Humar M, Halverscheid L, et al. Heme oxygenase-1 induction by the clinically used anesthetic isoflurane protects rat livers from ischemia/reperfusion injury. *Ann Surg*. 2007;245(6):931–942.

333. Barrier A, Olaya N, Chiappini F, Roser F, Scatton O, Artus C, et al. Ischemic preconditioning modulates the expression of several genes, leading to the overproduction of IL-1Ra, iNOS, and Bcl-2 in a human model of liver ischemia-reperfusion. *FASEB J.* 2005;19(12):1617–1626.
334. Obal D, Weber NC, Zacharowski K, Toma O, Dettwiler S, Wolter JI, et al. Role of protein kinase C- ϵ (PKCE) in isoflurane-induced cardioprotection. *Br J Anaesth.* 2005;94(2):166–173.
335. Cummins EP, Berra E, Comerford KM, Ginouves A, Fitzgerald KT, Seeballuck F, et al. Prolyl hydroxylase-1 negatively regulates I κ B kinase- β , giving insight into hypoxia-induced NF- κ B activity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(48):18154–18159.
336. Marcos A, Olzinski AT, Ham JM, Fisher RA, Posner MP. The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2000;70(12):1697–1703.
337. Macedo MP, Lautt WW. Shear-induced modulation of vasoconstriction in the hepatic artery and portal vein by nitric oxide. *Am J Physiol gastrointest Liver Physiol.* 1998;274(2):G253–G260.

10. ANEXOS

ANEXO I

ANEXO I. Efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y sobre la lesión histológica del propofol y el sevoflurano en cirugía hepática.

REFERENCIA	ESTUDIO	DISEÑO ESTUDIO	VARIABLES	RESULTADOS
<i>Imai 1996</i>	Experimental en ratas. Precondicionamiento con isquemia reperusión hepática	A: Control B: Halotano C: Isoflurano D: Sevoflurano	Consumo de oxígeno, D-glucosa y L-lactato, LDH	No aumento del consumo de oxígeno. El isoflurano produce una reducción importante del consumo. Halotano y sevoflurano producen aumento temporal de lactato. Todos atenúan liberación de LDH
<i>Ishida 2002</i>	Experimental en cerdos. Precondicionamiento con isquemia reperusión hepática	A: Sevoflurano B: Isoflurano	α -GST, peróxido lipídico, lactato, enzimas hepáticas y LDH	No diferencias entre los grupos
<i>Nishiyama 2004</i>	Pacientes cirróticos intervenidos de segmentectomía. (Child-Pugh: A)	A: Sevoflurano B: Isoflurano + óxido nítrico y epidural	AST, ALT, bilirrubina, FA, albumina, TP y plaquetas medidas	Aumento en ALT, AST y FA en ambos, pero mayor con isoflurano. Ningún paciente presentó fallo hepático
<i>Schmidt 2007</i>	Experimental en ratas. Precondicionamiento con isquemia reperusión hepática	A: Pentobarbital + vehículo B: Isoflurano + vehículo C: Pentobarbital + inhibidor HO-1 D: Isoflurano + inhibidor HO-1	AST, ALT, α -GST, MDA, expresión y actividad de HO-1, flujo microvascular e histología	Isoflurano incrementa la expresión y actividad de HO-1 y disminuye enzimas hepáticas y α -GST. Disminuye MDA. Isoflurano disminuye necrosis de zona perivenular donde se expresa HO-1. Inhibe congestión y aumenta flujo microvascular. En el grupo con inhibidor desaparece efecto protector
<i>Bedirli 2008</i>	Experimental en ratas. Precondicionamiento con isquemia reperusión hepática	A: No volátiles B: Sevoflurano C: Isoflurano Inducción con ketamina y laparotomía con anestesia local	AST, ALT, HTBF, MDA, TNF- α , IL-1 β , flujos, cambios energéticos y histología	Sevoflurano recupera mejor el flujo durante la reperusión que A y C. Menor elevación de enzimas con sevoflurano. Menor nivel de MDA significativo a las 2 horas de reperusión con sevoflurano. Tendencia con sevoflurano a menor TNF- α e IL-1 β . Disminuye carga energética (ATP) pero menos con sevoflurano. Menor lesión histológica en grupos B (el mejor) y C

10. ANEXOS

<i>Beck-schimmer 2008</i>	Precondicionamiento para pacientes intervenidos de resección hepática e isquemia reperusión (IR)	A: Propofol B: Sevoflurano pre- y propofol	AST, ALT, bilirrubina, FA, complicaciones y estancia	Precondicionamiento disminuye el pico de enzimas y complicaciones graves. Beneficioso en el subgrupo con esteatosis. El precondicionamiento aumenta iNOS (posible mecanismo protector)
<i>Ko 2008</i>	Pacientes intervenidos de hepatectomía derecha en donante vivo sin Pringle	A: Desflurano B: Propofol/ remifentanilo	ALT, AST, PT, albumina, bilirrubina, BUN, creatinina, filtrado glomerular, plaquetas y Hb	PT y bilirrubina mayores el día 5 con propofol. Creatinina mas alta y filtrado más bajo en día 1 con propofol. Más complicaciones menores en el grupo propofol
<i>Ko 2010</i>	Pacientes intervenidos de hepatectomía derecha en donante vivo sin Pringle	A: Desflurano B: Sevoflurano/ remifentanilo	ALT, AST, PT, albumina, bilirrubina, BUN, creatinina, filtrado glomerular, plaquetas y Hb	Aumento de enzimas hepáticas con sevoflurano los 3 primeros días. Albúmina menor el día 2 con sevoflurano. Creatinina más alta en días 3 y 30 con sevoflurano y filtrado más bajo
<i>Song 2010</i>	Pacientes intervenidos de resección hepática electiva con oclusión vascular	A: Propofol B: Sevoflurano	Enzimas hepáticas y analítica convencional	No se observan diferencias
<i>Yang 2010</i>	Pacientes cirróticos intervenidos de hepatectomía con clampaje vascular intermitente	A: Isoflurano B: Propofol	Enzimas hepáticas, TNF- α e IL-1 β	Menos enzimas hepáticas en días 1 y 3 con isoflurano. Menor recuento de glóbulos blancos con isoflurano en día 1,3 y 7. Menor TNF- α e IL-1 β los día 1 y 3 con isoflurano
<i>Laviolle 2011</i>	Pacientes intervenidos de hepatectomía parcial con clampaje vascular intermitente	A: Propofol B: Desflurano	MDA, α -GST, enzimas hepáticas, MEGX, TP y factor V	No ha diferencias en niveles de MDA. α -GST menor en el grupo propofol. Mayor metabolismo hepático con propofol en el día 2 por resultado de MEGX. Ascenso de las enzimas hepáticas en ambos grupos.
<i>Slankamenac 2012</i>	Pacientes intervenidos de resección hepática con clampaje vascular	A: Propofol B: Sevoflurano	ALT, AST, estancia hospitalaria y en UVI y complicaciones	No hay diferencias entre los grupos
<i>Ye 2012</i>	Experimental en conejos. Precondicionamiento con isquemia reperusión (IR) hepática	A Propofol. 3 tiempos de infusión diferentes B Intralipid. 3 tiempos de infusión diferentes	ALT, AST y LDH e histología	El propofol reduce el pico de enzimas hepáticas y mitiga la lesión por IR. No hay diferencias entre los 3 tiempos de infusión del propofol

10. ANEXOS

<i>Beck-Schimmer 2012</i>	Postcondicionamiento en pacientes intervenidos de resección hepática con clampaje vascular estratificado por esteatosis y tamaño de resección	A: Sevoflurano post- y propofol B: Propofol y Clampaje intermitente C: Propofol y clampaje continuo	AST, ALT, complicaciones y estancia	Tanto el postcondicionamiento como el clampaje intermitente reducen el pico AST. También reducen el riesgo de complicaciones y estancia hospitalaria
<i>Zhao 2013</i>	Experimental en ratas. Precondicionamiento con isquemia reperusión (IR) hepática	A: Pentobarbital + sham B: Pentobarbital + IR C: Ciclosporina A +IR D: Propofol pre- +IR E: Propofol + agonista de formación de poros +IR	ALT, AST, LDH, permeabilidad mitocondrial, Bax, Bcl2, GSK-3 β , Ser9 y apoptosis	Propofol inhibe apoptosis y disminuye Bax. Propofol suprime GSK 3 β porque mantiene fosforilación de Ser9. Restringe la apertura de los poros de membrana mitocondriales y preservan la cadena respiratoria. Propofol y ciclosporina A disminuyen ascenso de ALT, AST y LDH con IR
<i>Ozgul 2013</i>	Pacientes intervenidos de hepatectomía derecha en donante vivo con Pringle	A: Propofol B: Isoflurano	ALT, AST, INR, APTT, albúmina, bilirrubina, urea, creatinina, filtrado glomerular, plaquetas, Hb (pre-, post-, días 1, 3, 5 y 7)	INR subió el 3º día y APTT el 5º con isoflurano. Albumina fue menor el día 1 y 3 también con isoflurano. Filtrado menor en el día 1 con isoflurano. No hubo diferencias clínicas significativas
<i>Zhou 2013</i>	Experimental en ratas. Precondicionamiento con isquemia reperusión (IR) hepática	A: Pentobarbital B: IR + Pentobarbital C: IR + Sevoflurano 1 CAM D: IR + Sevoflurano 1,5 CAM E: IR + Sevoflurano 2 CAM	ALT y AST, SOD, MPO, MDA e histología	El sevoflurano mitiga el aumento de enzimas hepáticas ante IR independiente de dosis. El sevoflurano independiente de dosis mantiene SOD en niveles normales y disminuye MPO y MDA. Solo grupo C consigue menor lesión histológica sin diferencias significativas
<i>Abdel Wahab 2013</i>	Experimental en ratas. Condicionamiento con isquemia reperusión (IR) hepática.	A: Pentobarbital B: IR + Pentobarbital C: IR + Propofol 10 D: IR: +Propofol 20	Enzimas hepáticas, caspasa 3, TNF- α , familia Bcl- y Bax y lesión histológica	La IR aumenta las enzimas hepáticas, favorece inflamación y apoptosis y produce lesión. El propofol mitiga la lesión y modula la respuesta sin diferencia entre los grupos de dosis
<i>Dal Molin</i>	Experimental en ratas para trasplante hepático	A: Sevoflurano B: Isoflurano En cada grupo 5 donan y 5 reciben	Enzimas hepáticas y LDH en líquido de conservación. Enzimas hepáticas, LDH y TBARS tras reperusión en sangre. TBARS, catalasas y derivados de NO en tejido	Enzimas hepáticas y LDH fueron menores en el líquido de conservación con sevoflurano. TBARS fue menor en sangre con sevoflurano. Los derivados de NO fueron mayores en tejido con sevoflurano

10. ANEXOS

Wang 2014	Modelo experimental en ratas <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> con Zymosan (ZY)	A: ZY + vehículo B: ZY + isoflurano C: Control + vehículo D: Control + isoflurano <i>In vitro</i> las CKs son expuestas a ZY	ALT, AST, FA, PGE ₂ , ROS, TNF- α , IL-1 β , IL-6, HGMB-1, MCP-1, MIP, NF-KB, MAPK p38 e histología	Tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> el isoflurano disminuye la producción de PGE ₂ y COX2 en relación a ZY. Menor activación de NF-kB a través de la reducción de MAPK p38 y genera menos mediadores y ROS
Balzan 2014	Experimental en cerdos. Precondicionamiento con isquemia reperusión hepática	A: Fentanilo/ midazolam B: Precondicionamiento isquémico C: Precondicionamiento con sevoflurano	Índice de daño por COMET, ALT, AST, FA y PCR	El precondicionamiento con sevoflurano muestra menor nivel de PCR respecto a controles tras la isquemia. Menor daño frente a controles tras la reperusión
Ucar 2015	Pacientes intervenidos de hepatectomía con clampaje vascular	A: Propofol B: Isoflurano	SOD, MDA, <i>total oxidative status</i> (TOS), <i>total antioxidant capacity</i> (TAC), y <i>oxidative stress index</i> (OSI)	La TAC fue mayor con el isoflurano todo el experimento. OSI fue mayor con propofol en t ₁ . MDA fue mayor con propofol en t ₀ y con isoflurano en t ₁
Rodríguez 2015	Pacientes intervenidos de hepatectomía estratificadas en mayores y menores	A: Precondicionamiento con sevoflurano B: Precondicionamiento isquémico C: Clampaje vascular intermitente	ALT, AST, bilirrubina, ácido hialurónico, apoptosis, lesión histológica y evolución clínica	La lesión histológica y apoptosis aumenta en todos los grupos. No diferencias entre los grupos. El precondicionamiento tanto isquémico como anestésico tienen efecto similar al clampaje intermitente en cirugía hepática
Beck-schimmer 2015	Pacientes intervenidos de trasplante hepático	A: Propofol B: Sevoflurano	AST, ALT, disfunción precoz, complicaciones hospitalarias, UCI y estancia hospitalaria	La mortalidad fue la mitad en sevoflurano sin diferencias significativas. Las complicaciones fueron menos graves con sevoflurano
Cavalcante 2015	Experimental en ratas. Isquemia reperusión (IR) hepática	A: Sevoflurano + IR B: Ketamina + IR C: Ketamina solo laparotomía	AST, ALT, TNF- α , IL6, IL 10, MDA, oxidación y fosforilación mitocondrial, histología y permeabilidad vascular pulmonar	El sevoflurano obtuvo menos enzimas hepáticas y mejor función mitocondrial. Redujo la necrosis coagulativa y preservó la permeabilidad vascular pulmonar. No hubo diferencias en la medición de citoquinas
Granja 2016	Experimental en ratas y <i>ex vivo</i> . Isquemia reperusión (IR) hepática	A: Sevoflurano + IR en ratones wild-t B: Sevoflurano + IR en ratones Adora 2a- C.: Sevoflurano + IR en ratones Adora 2b-	Activación de plaquetas, formación y secuestro de PNCs, ALT, citoquinas liberadas y expresión en tejido.	<i>Ex vivo</i> el sevoflurano inhibe la activación de leucocitos y plaquetas. El sevoflurano es antiinflamatorio (menor IL-6) y antiagregante a través de receptores Adora 2b-

10. ANEXOS

<i>Mikrou 2016</i>	Experimental en ratas. Precondicionamiento con isquemia reperusión (IR) hepática	A: ketamina/ xilazina + IR B: Pre- sevoflurano + IR C: ketamina/ xilazina solo laparotomía D: Pre- sevoflurano solo laparotomía E: Ventilación mecánica	ALT, AST, FA, BALF, histología pulmonar y hepática, ICAM-1, caspasa-3, C3 y PCR para genes reguladores de la LIR	El sevoflurano disminuye ALT, AST y FA y limita el infiltrado inflamatorio en BALF. El sevoflurano + IR reduce la concentración de C3 en plasma respecto ketamina + IR. El sevoflurano desciende ICAM-1 en LIR. No otras diferencias en mediadores ni histología
<i>Xu 2016</i>	Experimental en ratas. Condicionamiento con isquemia reperusión (IR) hepática	A: Pentobarbital sham B: Pentobarbital + IR C: Propofol + IR D: Sevoflurano + IR	Enzimas hepáticas, apoptosis, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, MDA, SOD y NO	Ambos disminuyen daño por Suzuki Score. Ambos obtuvieron menor pico de enzimas hepáticas. Ambos menor expresión en tejido de TNF- α , IL-1 β , IL-6 y mayor de IL10. También menor MDA, NO y mayor SOD. Ambos inhiben NF-kB. En ambos mayor expresión de Bcl y menor de Bax
<i>Bellanti 2016</i>	Experimental en ratas. Condicionamiento con isquemia reperusión hepática	A: Propofol B: Sevoflurano C: tiletamine/ zolazepam A la mitad de cada grupo se le aplicó isquemia -reperusión y la otra mitad se uso de sham	Enzimas hepáticas, Glutación consumo de oxígeno mitocondrial, contenido de ATP, producción de radicales, PTM y expresión génica	El propofol limita el aumento de enzimas hepáticas y se reduce en balance de glutación. El propofol previene el deterioro de la cadena respiratoria, potencial de membrana mitocondrial y consumo de O ₂ mitocondrial con IR. También limita la formación de radicales libres y conserva ATP en la mitocondria y evitando los poros. El propofol inhibe apoptosis mediada por HIF-1 α e inhibe HO-1 y Tfr
<i>Li 2016</i>	Experimental en ratas. Condicionamiento en isquemia reperusión hepática caliente (45 mins) y fría (3 mins)	A: Sevoflurano sin isquemia B: Ketamina sin isquemia C Sevoflurano con isquemia D: ketamina con isquemia	ALT, AST, Syndecan y Heparan Sulfato	El sevoflurano atenúa el aumento de niveles de AST, ALT, Heparan Sulfato y Syndecan frente a ketamina tiempo dependiente. Menor lesión histológica y menor desprendimiento endotelial con sevoflurano
<i>Li 2016</i>	Modelo experimental de sepsis en ratas	A: Suero + intralipid B: Suero + propofol C: Suero + gadolinio D: LPS + intralipid E: LPS + propofol F: LPS+ gadolinio	ALT, AST, TNF- α , GAPDH, caspasa 3 y TUNNEL	El propofol atenúa la producción de TNF- α desde CKs debido a LPS y evita apoptosis. El propofol y gadolinio atenúan el aumento de enzimas tras LPS

10. ANEXOS

Yagmurdur 2017	Experimental en ratas. Condicionamiento en hepatectomía parcial (Hx)	A: Propofol + control B: Propofol + Hx C: Ketamina + control D: Ketamina + Hx	Expresión de iNOS, eNOS, APAF-1, PCNA. TNF- α e IL6 en suero	Aumento de TNF- α e IL6 con la Hx frente a controles siendo mayor el aumento en el grupo Ketamina. eNOS aumenta en los dos grupos Hx sin diferencias entre ambas. iNOS aumenta en el grupo Ketamina + Hx. Aumento de APAF-1 en ketamina + Hx y propofol + Hx (siendo menor). PCNA aumenta en los dos grupos Hx sin diferencias
Gao 2017	Pacientes intervenidos de hepatectomía	A: Propofol B: Sevoflurano	Porcentaje de linfocitos T (CD3 ⁺ , CD4 ⁺ , CD8 ⁺) y NKs. ATL, AST, bilirrubina, creatinina, BUN, complicaciones y estancia	El propofol aumenta el porcentaje de CD3 ⁺ Y CD4 ⁺ durante la cirugía mientras que el sevoflurano aumenta el de NKs. No se observaron otras diferencias
Yamada 2018	Experimental en conejos. Condicionamiento con isquemia reperusión hepática	A: Propofol B: Sevoflurano C: Propofol + preconditionamiento isquémico D: Sevoflurano + preconditionamiento isquémico	Flujo microvascular, aclaramiento de galactosa, enzimas hepáticas y lactato	El aclaramiento de galactosa fue mayor con sevoflurano en la reperusión. El sevoflurano atenuó el aumento de lactato. El preconditionamiento isquémico puede ser beneficioso con propofol. El flujo microvascular fue similar en ambos grupos
ANEXO I. Efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y sobre la lesión histológica del propofol y el sevoflurano en cirugía hepática.				

ANEXO II

ANEXO II. Efecto del propofol y el sevoflurano sobre la respuesta inflamatoria sistémica.

REFERENCIA	ESTUDIO	DISEÑO ESTUDIO	VARIABLES	RESULTADOS
El Azab 2002	Pacientes intervenidos de bypass coronario	A: Sevoflurano B: Propofol/alfentanilo	TNF- α , IL-6 e IL-8 en plasma	IL-6 entre incisión de piel y entrada en bomba mayor con sevoflurano. No diferencias posteriores
Schneemilch 2005	Pacientes intervenidos de discectomía parcial mínimamente invasiva	A: Sevoflurano/N ₂ O B: Propofol	Cambios en poblaciones de linfocitos y grado de proliferación. IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ , IL-10, IL-1Ra, TGF- β , cortisol, epinefrina y norepinefrina en plasma	Descenso del conteo de linfocitos T tanto CD4 como CD8 y descenso de su activación acompañado de aumento de IL-6 en el grupo sevoflurano que no se observa en grupo propofol
Kawamura 2006	Pacientes intervenidos de bypass coronario	A: Sevoflurano B: Propofol	IL-6, IL-8, IL-10, IL-1Ra, troponina T, CK-MB en plasma	Supresión de IL-6 e IL-8 por parte del sevoflurano. Aumento de IL-10 y IL-1Ra en ambos grupos sin diferencias. Aumento de Troponina T y CK-MB, mayor con propofol
Anneck 2007	Oclusión de aorta torácica con balón en cerdos durante 90'	A: Sevoflurano B: Propofol	Proteínas totales, AST, ALT, LDH y recuento celular en plasma. Histología de intestino. Fluidos y catecolaminas requeridas	Menor requerimiento de catecolaminas en la reperusión y menor actividad de ALT, AST y LDH en el grupo sevoflurano. No diferencias histológicas
Sánchez-Conde 2008	Bypass aorto-aórtico con clampaje de 30' (cerdos)	A: Sevoflurano B: Propofol	Creatinina, MPO, IL-1 β y TNF- α en plasma. Anión superóxido, SOD, NF- κ B y iNOS en tejido renal	Menores niveles de MPO, IL-1 β , TNF- α , anión superóxido, SOD y disminución en la expresión de NF- κ B e iNOS en el grupo propofol
Cavalca 2008	Pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar	A: Sevoflurano B: Propofol	α - y γ -tocoferol, capacidad antioxidante, MDA e IL-10 en plasma. PGE ₂ e IL-10 en sangre cultivado con LPS bacterianos	γ -tocoferol aumenta y es mayor en el grupo propofol. MDA e IL-10 aumentan y disminuye capacidad antioxidante en ambos grupos. PGE ₂ menor en el grupo propofol
Rodríguez-López 2009	Bypass aorto-aórtico con clampaje de 30' (cerdos)	A: Sevoflurano B: Propofol	Creatinina, MPO, IL-1 β , TNF- α y IFN- γ en plasma. Anión superóxido, SOD, MDA e iNOS en tejido renal	Menores niveles de MPO, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , anión superóxido, SOD, MDA y disminución en la expresión de iNOS en el grupo propofol
Ihn 2009	Pacientes intervenidos de histerectomía abdominal	A: Sevoflurano/N ₂ O B: Propofol/ remifentanilo	Adrenalina, noradrenalina, glucosa, cortisol e IL-6 en plasma	Adrenalina, noradrenalina, glucosa y cortisol menor en el grupo propofol. No diferencias en los niveles de IL-6 entre los grupos
Casanova 2011	Pneumonectomía y autotrasplante pulmonar (cerdos)	A: Precondicionamiento con sevoflurano y después propofol B: Propofol	Hemodinámica, gasometría y NO en plasma. Edema pulmonar, LPO, MDA, MPO, IL-1 β , TNF- α , eNOS, nNOS e iNOS en tejido pulmonar	Menor edema pulmonar, LPO, MDA, IL-1 β y TNF- α en el grupo sevoflurano. Además, mantiene NO frente al control que tiene marcada reducción
Kvarnström 2012	Pacientes intervenidos de cirugía colorrectal	A: Sevoflurano/ fentanilo B: Propofol/ remifentanilo	TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, C3a y SC5b-9 en plasma .	Aumenta activación de complemento y liberación de citoquinas sin diferencias entre grupos
Kumakura 2013	Pacientes intervenidas de mastectomía	A: Sevoflurano/N ₂ O B: Sevoflurano/aire C: Propofol/N ₂ O D: Propofol/aire	IL-1 β , IL-8, MCP-1, IL-12p70 en epitelio vía aérea por fibrobroncoscopia	La combinación de Sevoflurano/N ₂ O reduce el efecto modulador de la inflamación del sevoflurano con más niveles de IL-1 β , IL-8 y MCP-1

10. ANEXOS

Sofra 2013	Pacientes intervenidos de cistectomía radical	A: Sevoflurano/ fentanilo B: Propofol/ remifentanilo	Células T reguladoras, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α e INF- γ en plasma	Aumento de IFN- γ en el grupo propofol y disminución 30% de células T reguladoras en el grupo sevoflurano. Aumento de IL-6 en ambos grupos. Mayor aumento de TNF- α en el grupo propofol
Jin 2013	Pacientes intervenidos de lobectomía inferior izquierda	A: Sevoflurano B: Propofol	TNF- α , IL-6 e IL-10 en plasma	El sevoflurano produce más TNF- α acompañados de menos IL-10
Potočnik 2014	Pacientes intervenidos de resección pulmonar abierta	A: Sevoflurano B: Propofol	IL-6, IL-8, IL-10, PCR y procalcitonina en plasma. Índice de oxigenación, infiltrado pulmonar y complicaciones	Aumento intra- de IL-6 y postoperatorio de PCR en el grupo propofol. Menor índice de oxigenación en el grupo propofol
Rancan 2014	Autotrasplante pulmonar de lóbulo izquierdo (cerdos)	A: Sevoflurano B: Propofol	TNF- α , IL-1 β , IL-10, MCP-1, NF-kB y caspasa-3 en plasma y tejido hepático	Menores niveles de TNF- α , IL-1 β , MCP-1 y NF-kB con sevoflurano y bloquea el descenso de IL-10
Quiao 2015	Pacientes intervenidos de esofagectomía	A: Sevoflurano B: Metilprednisolona/ sevoflurano C: Propofol	Proteína S-100 β , TNF- α y IL-6 en plasma. Mini-mental para valorar deterioro cognitivo	Mayores niveles plasmáticos de proteína S-100 β , TNF- α y IL-6 y peores resultados del Mini-mental grupo sevoflurano
Lindholm 2015	Pacientes intervenidos de cirugía de aorta abdominal	A: Sevoflurano B: Propofol/ remifentanilo	MCP-1, MMP-9, PCR, VCAM-1, IL-6 e IL-8 en plasma	Menores niveles de IL-8 y MCP-1 y mayores de IL-6 y MMP-9 en grupo sevoflurano a los 30' post- frente propofol
Markovic-Bozic 2016	Pacientes intervenidos de craneotomía	A: Sevoflurano B: Propofol	IL-6, IL-8 e IL-10 en plasma	Más IL-10 y menor ratio IL-6/IL-10 en grupo propofol
Hsiao 2016	Asistencia ventricular con clampaje aórtico de 1 h (cerdos)	A: Sevoflurano B: Propofol	MDA y TNF- α en plasma	No diferencias en TNF- α entre los grupos. Menor nivel de MDA en grupo propofol de manera puntual tras clampaje
ANEXO II. Efecto del propofol y el sevoflurano sobre la respuesta inflamatoria sistémica				

